

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1935 — N° 3

A PROPOS DE TROIS ANTHELMINTIQUES :

**L'Essence de Chénopode.
Le Tétrachlorure de Carbone.
Les Pyréthrinés.**

— * —

THÈSE

**pour le Doctorat de l'Université d'Alger :
MENTION PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 1935

PAR

VILLOT Roland-René

né le 28 novembre 1908 à Arzew (Oran)
Pharmacien de 1^{re} classe

MEMBRES DU JURY :

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie Médicale.....	} <i>Président.</i> <i>Juges.</i>
MUSSO, Professeur de Pharmacie	
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie	
FOURMENT, Professeur de Botanique et Matière médicale.....	

— • —

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1935 — N° 3

A PROPOS DE TROIS ANTHELMINTIQUES :

L'Essence de Chénopode.

Le Tétrachlorure de Carbone.

Les Pyréthrinés.

×

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université d'Alger :

MENTION PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 1935

PAR

VILLOT Roland-René

né le 28 novembre 1908 à Rzew (Oran)

Pharmacien de 1^{re} classe

MEMBRES DU JURY :

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie Médicale.....	Président.
MUSSO, Professeur de Pharmacie	Juges.
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie	
FOURMENT, Professeur de Botanique et Matière médicale.....	

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESSEUR

MM. LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
HERAIL (*, I. ☼).
PINOY (*, I. ☼).

PROFESSEURS

Clinique médicale
Clinique Gynécologique.....
Clinique chirurgicale
Botanique et matière médicale.....
Clinique médicale et hygiène infantile...
Médecine légale
Clinique obstétricale et puériculture du 1^{er}
âge
Anatomie
Thérapeutique
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Chimie biologique et médicale
Pharmacie
Microbiologie et cryptogamie
Pathologie générale et clinique psychiâ-
trique
Physique médicale
Anatomie pathologique
Clinique des maladies des pays chauds, des
maladies syphilitiques et cutanées.....
Parasitologie et zoologie médicale
Physiologie
Histologie et embryologie.....
Chimie minérale, pharmaceutique et toxi-
cologie
Clinique ophtalmologique
Hygiène, hydrologie et climatologie.....

AUBRY (O. *, ☼, I. ☼).
CABANES (*, ☼, I. ☼).
COSTANTINI (*, ☼, I. ☼).
FOURMENT (A. ☼, O. ☼).
GILLOT (I. ☼).
GIRAUD (O. *, ☼, I. ☼).

LAFFONT (*, ☼, I. ☼).
LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
LEBON (*, ☼, A. ☼).

LOMBARD (*, ☼, I. ☼).
MAILLARD (*, I. ☼).
MUSSO (I. ☼).
PINOY (*, I. ☼).

POROT (I. ☼).
PORTES (*, ☼, I. ☼).
POUJOL (*, I. ☼).

RAYNAUD (*, ☼, I. ☼).
SENEVET (☼, I. ☼).
TOURNADE (O. *, ☼, I. ☼).
WEBER (*, ☼, I. ☼).

WUNSCHENDORFF (I. ☼).
N...
N...

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (*, ☼, A, ☼) agrégé (Histologie)

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (*, ☼, I. ☼).

M. HERAIL (*, I. ☼).

CHARGÉS DE COURS

Clinique d'ortho-rhino-laryngologie..... M. H. ABOULKER (*, ☼, A, ☼)

AGRÉGÉS

Médecine
Histologie
Chirurgie
Accouchements
Médecine.....
Chirurgie
Anatomie pathologique
Anatomie
Chimie médicale
Histoire naturelle pharmaceutique
Physiologie

MM. BENHAMOU (*, ☼, A. ☼).
COURRIER (*, ☼, A. ☼).
DUBOUCHER (I. ☼).
FERRARI (I. ☼).
HOUEL (*, ☼, A. ☼).
LACROIX (A. ☼).
MOGGI (*).
MONTPELLIER (I. ☼).
RIBET (☼, A. ☼).
N...
N...
N...

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie M. BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



Je dédie cette thèse :

A LA MÉMOIRE DE :

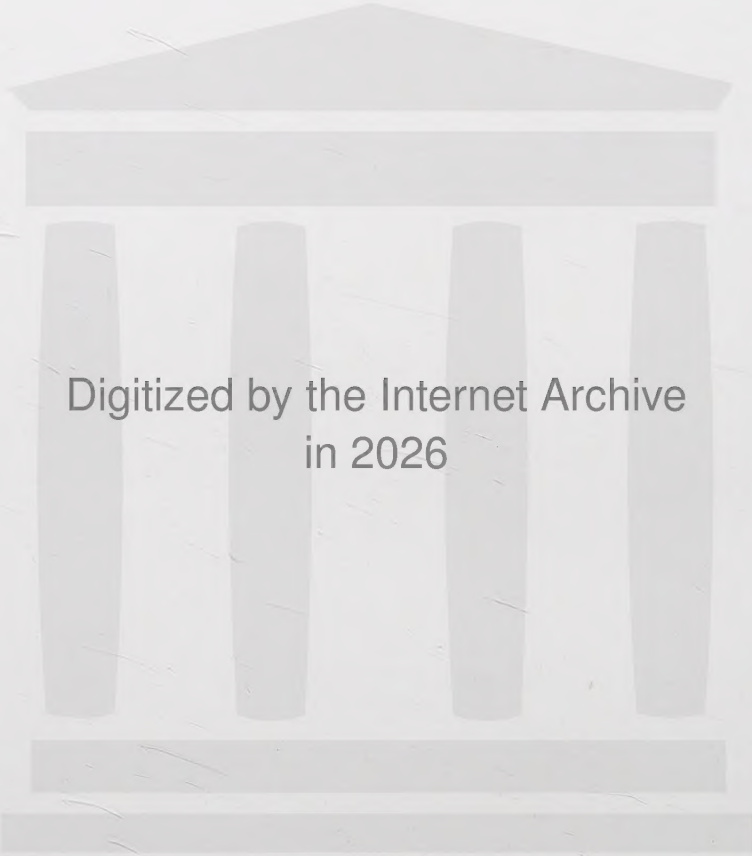
MES GRANDS-PARENTS

MON ONCLE PAUL GREGOIRE

Chevalier de la Légion d'Honneur

MON COUSIN PAUL LAVERGNE

Mort au Champ d'Honneur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA GRAND-MERE PATERNELLE

A MA MERE

A MON PERE

Croix de Guerre
Médaille de Verdun

*Faible témoignage de mon profond
amour filial.*

A MA SŒUR

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SENEVET

Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale

*Dont les leçons si vivantes et si claires
ont laissé dans ma mémoire un excellent
souvenir.*

*Je le remercie du grand honneur qu'il
me fait aujourd'hui en présidant cette
thèse et le prie d'agréer l'expression de
ma très respectueuse reconnaissance.*

A MES MAÎTRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MUSSO

Professeur de Pharmacie Chimique

*Que je remercie du bienveillant intérêt
et de la sympathie qu'il n'a cessé de me
manifester pendant mes études.*

*Qu'il veuille bien agréer l'hommage
de ma vive reconnaissance et de mon
profond respect.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINOY

Professeur de Microbiologie et Cryptogamie
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Dont les leçons si captivantes m'ont
vivement intéressé.*

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOURMENT

Professeur de Botanique et Matière médicale

*Témoignage de ma reconnaissance
pour la bienveillance dont il a fait
preuve à mon égard.*

A MES MAÎTRES

A MONSIEUR E. SAUVAGE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Agrégé de l'Université

Proviseur des Lycées d'Alger

A MON EXCELLENT CONFRÈRE ET AMI SÉBASTIEN SANTA

*Témoignage de ma grande sympathie
et de mon inaltérable affection.*

A MES CONFRERES ET AMIS

FRANCIS LLABADOR

Docteur en Pharmacie

ALEXIS MAS

ALPHONSE MONCHEAUX

CHARLES SIMON

Licencié ès-Sciences

JEAN SOLVES

AUX DOCTEURS

MAXIME DARMON

LOUIS LATAILLADE

RENÉ MONTALDO

GEORGES SULTAN

LOUIS SOFFERAND

A MES AMIS

JEAN GANDIE

Licencié ès-Lettres, Diplômé d'Etudes Supérieures

JEAN-CLAUDE MUSSO

FERNAND PISTOR

Licencié en Droit et ès-Lettres

VIDAL NAHON

PAUL GLIUBISLAVITCH

LOUIS ZANNETACCI

AUX MAITRES D'INTERNAT DES LYCEES
D'ALGER

A MES CAMARADES DE LA FACULTE

INTRODUCTION

Cette thèse inaugurale dont le sujet nous a été conseillé par Monsieur le Professeur SENEVET est un travail de mise au point où l'on a essayé d'ordonner les publications parues et les essais de laboratoire effectués sur les trois produits étudiés et de tirer de ces deux sources d'information en même temps que des conclusions d'ordre pratique, des conclusions d'ordre général.

C'est dans cet esprit que nous avons développé le plan suivant :

Chapitre I. — Historique des Anthelmintiques utilisés contre les vers intestinaux.

Chapitre II. — L'Essence de Chénopode.

Chapitre III. — Le Tétrachlorure de Carbone.

Chapitre IV. — Les Pyréthrine.

Conclusions.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DES ANTHELMINTIQUES UTILISES CONTRE LES VERS INTESTINAUX

Les traitements anthelmintiques ont été livrés pendant longtemps au plus aveugle empirisme. Le charlatanisme qui s'est emparé de bien des maladies, n'a pas manqué d'accréditer contre les vers, quantité de remèdes qui, à travers les âges, n'ont été délaissés qu'après de trop nombreux déboires.

Si au Moyen-Age, les Apothicaires juraient et promettaient « devant Dieu, auteur et créateur de toutes choses, unique en Essence et distingué en trois personnes éternellement bien heureuses, de désavouer et fuir comme la peste, la façon de pratiquer scandaleuse et totalement pernicieuse de laquelle se servent aujourd'hui les charlatans empiriques et souffleurs d'Alchymie, à la grande honte des magistrats qui les tolèrent », le grand médecin du XVII^e siècle, GUY PATIN, avait coutume d'enseigner que « la charlatanerie fait vraiment le médecin ».

Même la foule de vermifuges vantés par les auteurs de bonne foi est invraisemblable : c'est bien là, sauf quelques brillantes exceptions, la preuve de leur inefficacité, et il a fallu qu'au siècle dernier, les retentissantes découvertes de PASTEUR attirent l'attention générale vers la microbiologie pour que l'on puisse marquer, de ce fait, un temps d'arrêt dans la recherche de nouveaux anthelmintiques.

Lorsque les progrès de la médecine s'affirmèrent davantage et que des esprits avertis attribuèrent aux microbes et aux vers la valeur respective de leur rôle pathogène, ceux-ci furent tirés de l'oubli presque

complet dans lequel ils étaient tombés ; des substances propres à les expulser de l'organisme furent étudiées avec les données scientifiques les plus récentes, et c'est cette étape dans la recherche de remèdes nouveaux qu'il nous a paru intéressant de marquer dans ce travail. En raison du grand nombre d'anthelminthiques dont chaque jour apporte un nouveau type nous ne prétendons pas avoir rédigé ici une liste complète.

Aussi n'entre-t-il pas dans le plan de cet historique de passer en revue toutes les méthodes de traitement et les multiples préparations et formules auxquelles les praticiens ont soumis leurs malades.

Nous n'indiquerons que les principales, nous réservant d'insister plus particulièrement sur celles qui, jadis, ont obtenu un grand succès d'estime et sur celles qui aujourd'hui méritent d'être mentionnées pour les résultats positifs qu'elles procurent et pour les commentaires favorables qu'elles ont suscités.

Les Anciens Anthelminthiques

On a mis à contribution comme vermifuges d'une part des métaux et leurs sels, d'autre part des drogues végétales et certains de leurs principes actifs.

LES METAUX ET LEURS SELS

Le Mercure. — Le Mercure fut le premier des anthelminthiques dans l'ancienne pharmacopée. L'electuaire de HEISTER comprenait du mercure que l'on éteignait dans un mucilage de gomme arabique et auquel on ajoutait de la poudre de quinquina et du sirop de menthe en quantité suffisante pour donner la consistance voulue.

Les pastilles vermifuges de BARTHEZ n'étaient constituées que de calomel et de sucre. L'Electuaire de VOGLER contenait du mercure, du semen-contra et de la racine de jalap. Dans l'Éthiops antimonial d'HUXHAM, on trouvait réunis le mercure, le sulfure d'anti-

moine, et les fleurs de soufre. Dans la thérapeutique moderne LÖEPER signale l'usage du sublimé corrosif en lavements contre les ascaris. Le calomel est employé associé à la santonine (formule de BOUCHUT et CHAUSSIER) chez les enfants, et à l'extrait de fougère mâle (formule classique de CREQUY) chez les adultes. Le calomel a produit couramment chez des enfants des signes d'intoxication mercurielle, mais les accidents mortels qu'on a eu à déplorer ont été peu fréquents.

Bien que ADAM ait pu conclure d'une série d'expériences que le chlorure de sodium n'est pas incompatible avec le calomel, il convient pour écarter tout danger et comme le proposent MIALHE et FONZES-DIACON, d'inviter le malade à ne pas ingérer, la veille de l'absorption de chlorure mercurieux, d'aliments salés qui risqueraient de transformer ce produit en chlorure mercurique.

L'Étain. — L'Étain est l'un des métaux qui a joui de la réputation la plus grande comme vermifuge. Vers 1650, dans l'histoire de la médecine de SPRENGEL, la limaille d'étain était conseillée à la dose considérable de 60 à 80 grammes plusieurs jours de suite. La poudre vermifuge de BRUGNATELLI n'était que du persulfure d'étain, tandis que l'Electuaire vermifuge de SPIELMAN était constitué d'étain pur, de mercure, de carbonate de chaux et de magnésie, à parties égales, que l'on incorporait à la conserve d'absinthe avec une quantité suffisante de sirop de menthe. BOUCHARDAT a contesté les vertus anthelmintiques de l'étain et MARTIN-SOLON dans le Bulletin général de Thérapeutique (Juillet 1849), écrit qu'il « est abandonné à cause des accidents qu'il occasionne ».

De nos jours, il est employé sous une forme nouvelle : le *stannoxy*l.

L'Arsenic. — D'une puissance anthelmintique certaine, l'arsenic présente quelque danger. On prescrivait l'acide arsenieux et l'arséniate de soude, et l'on administrait ensuite un purgatif drastique. On recommandait, contre l'oxyurose, l'arséniate de soude en

lavement. Aujourd'hui, ces remèdes sont complètement délaissés.

L'Antimoine. — La limaille d'antimoine et le tartre stibié ont été conseillés comme vermifuges mais leur emploi contre les vers intestinaux est actuellement presque nul. Le tartre stibié par contre est utilisé dans certaines helminthiases spéciales comme la Bilharziose.

LES DROGUES VEGETALES

a) LES DROGUES INDIGÈNES

L'Absinthe (*Artemisia absinthium*. Composées). — L'Absinthe entre dans la composition des Espèces Anthelminthiques (parties égales d'absinthe, de camomille, de semen-contra, de tanaïsie). Elle agit comme vermicide, et d'après JOANIN, elle aurait une action particulièrement efficace sur les *Ascaris*.

Le Codex français de 1884 mentionnait l'extrait aqueux qui figure sur les éditions les plus récentes des Pharmacopées d'Espagne, de Finlande, de Grèce, du Mexique, du Portugal et de Suède, mais qui n'est pas inscrit sur les éditions du Codex depuis 1908.

Semences de citrouille. — CAZIN dans la gazette des Hôpitaux du 18 novembre 1858, conseille fortement l'administration de la pâte de semence de citrouille.

GERY, REIMONENQ, DELNOS, DEBOUT, BELLOM s'intéressent vers 1875 à ce produit dont ils vantent les mérites et ils mettent au point des formules anthelminthiques qui le contiennent. Aujourd'hui, il est encore indiqué quelquefois dans les campagnes pour traiter les enfants atteints de Tœniasis.

La Fougère mâle (*Aspidium filix-mas* : Fougères). — Cette drogue constituait le fameux remède de M^{me} NOUFFER qui, en ayant fait une méthode spéciale de traitement, en avait vendu le secret à un monarque français. On a d'abord employé la poudre, puis sur la proposition de PESCHIER de Genève, on lui substitué l'extrait éthéré dont se sont montrés grands partisans MORIN, BOURDIER, FRASSETO et MERAT. Les accidents

toxiques qui peuvent se produire dans l'administration de ce remède, sont dus à la présence, à côté du principe actif (la filicine), d'une huile essentielle dangereuse pour l'organisme humain et complètement dépourvue de qualités vermifuges. Si l'on songe que, comme l'a démontré H. BUSQUET en 1926, les diverses fougères sont très inégalement riches en filicine, il apparaît logique de remplacer l'extrait éthéré par le principe actif. Ainsi pourra-t-on écarter tout danger d'intoxication. C'est ce même but que s'est proposée en 1923 la Conférence internationale pour la standardisation biologique de médicaments à Edimbourg (1) en adoptant le rapport biologique de STRAUB qui précisait les techniques de dosage biologique de « l'extractum felicis maris oethercum » et du « rhizoma Filicis maris ».

L'action de la fougère mâle, trop évidente pour être encore discutée, consiste à paralyser les muscles lisses des ventouses et des crochets des tænias. Il est de toute nécessité d'interdire au patient l'emploi de purgatif huileux ou d'injection huileuse qui solubilisent les principes actifs de la drogue et peuvent provoquer ainsi de très graves accidents.

L'Ecorce fraîche de racine de grenadier. — *Dioscoride*, *Pline* et *Celse* attestent que, dès la plus haute antiquité, l'écorce fraîche de racine de grenadier fut employée contre les vers. En effet, CATON L'ANCIEN le préconisait 200 ans avant J. C. C'est un médecin de Calcutta, BUCHANAN qui fit sortir cette drogue de l'oubli définitif dans lequel elle avait semblé sombrer. En 1823, une publication que GOMES fit paraître à Lisbonne révéla ce remède au public, tandis qu'en France, MERAT publie un mémoire intitulé: « Du Ténia et de sa cure radicale » où il fait si bien l'apologie du grenadier qu'il rallie à sa thèse la plupart des praticiens, parmi lesquels on compte LAFARGUE et LESAGE.

Mais comme pour tous les médicaments, si certains auteurs ont affirmé son efficacité, d'autres comme

(1) La France était représentée à cette conférence par le professeur TIFFENEAU.

FRASSETO s'élèvent contre les préparations de grenadier qu'ils placent au second rang des vermifuges.

De nos jours, ce produit n'est pas délaissé puisqu'il est démontré que le tannate de Pelletière — le sulfate est transformé en tannate pour éviter qu'il ne passe dans l'économie — paralyse les ventouses du tœnia qui est expulsé encore vivant, mais profondément endormi.

La Mousse de Corse. — Le « *Fucus Helminthocorton* » possède des qualités vermifuges qui furent connues, dès la plus haute antiquité (MERAT et DELENS) et qui d'après SPRENGEL furent remises en mémoire par un médecin corse STEPHANOPOLI.

Certains praticiens le prescrivent encore contre les ascaris et les oxyures, sous forme de lait ou de lavement.

Le Tabac. — Du XVI^e au XIX^e siècle, les médecins employaient fréquemment les feuilles de *Nicotiana tabacum* par voie buccale ou rectale, dans bien des affections, et s'ils en recommandaient, l'emploi dans la dysenterie, la constipation, certains empoisonnements, l'épilepsie, les névralgies, etc.; ils ne manquaient pas de le prescrire nettement dans l'occlusion intestinale et surtout dans les différentes helminthiases.

Bien que le tabac eût été pendant longtemps une panacée universelle, cette médication fut peu à peu abandonnée excepté dans certaines régions où il est resté très populaire, et où il est toujours utilisé sous forme de lavements. C'est ainsi que FULPIUS rapporte un cas d'intoxication aigüe dû à ce lavement. Le patient accusa des symptômes caractéristiques de l'intoxication bien que la dose employée eût été très faible. De pareils dangers, en dehors même de l'irrégularité de son action, ont puissamment contribué à faire disparaître le tabac de notre Pharmacopée.

La Tanaisie (Tanacetum vulgare : Composées). — La Tanaisie, connue sous les noms populaires d'herbe aux vers et d'herbe Saint-Marc, possède des sommités fleuries qui sont, de nos jours encore, usitées contre

les oxyures. Au XVI^e siècle, FUCHS l'utilisait contre les vers chez les enfants. On administre cette drogue sous forme de poudre, d'infusion ou de lavement, selon la formule de COMBY (Tanaïsie, Eau bouillante, Glycérine).

CROUY dans sa thèse sur le *Tanacetum vulgare* (Paris 1928) conseille l'administration de l'extract éthéré des sommités fleuries, contre les ascarides.

Les Térébenthines. — C'est en Angleterre que les térébenthines — et plus particulièrement l'essence de térébenthine — ont eu leurs meilleurs partisans. BREMSER d'abord, puis DE POMMER dans le Journal d'Hufeland — cahier de mai 1825 — ont essayé de remettre à la mémoire l'huile essentielle de Térébenthine dont la saveur désagréable et un certain nombre de résultats décevants firent vite abandonner.

b) LES DROGUES D'IMPORTATION

L'Angéline. — L'Angéline, signalée en 1847, est l'amande du fruit du *Geofroea vermifuga*, qui croît abondamment en Amérique du Sud et qui est un remède populaire vermifuge fort employé au Brésil sous forme de poudre ou d'infusion. Pour rendre la drogue plus efficace, certains médecins y associaient quelquefois le calomel. Elle ne présente aujourd'hui qu'un intérêt historique.

Le Kamala (Mallotus philippinensis : Euphorbiacées). — Le Kamala, fortement conseillé par ANDERSON, ARTHUR LEARED et MACKENNON, a connu une grande vogue. LOEPER lui attribue aujourd'hui une action efficace contre les Bothriocéphales et le recommande isolé sous forme de potion ou en association, sous forme d'électuaire, avec le Koussou et la Fougère mâle.

Le Semen-contra (Artemisia maritima : Composées). — Le Semen-contra qui a pour nom complet « Semen-contra-Vermes » est constitué par les bourgeons floraux de divers *Artemisia* de la famille des Composées.

BOUILLON-LAGRANGE, TROMSDORFF, HERWY, WACKENRODER, JAHN, au siècle dernier l'analysèrent et se trou-

vèrent d'accord pour conclure que sur 100 parties, il y en a 20 d'un principe amer et 4 d'une résine balsamique.

Le principe actif du semen-contrà est la santonine (anhydride santoninique) toxique à hautes doses et qui à doses moyennes, peut déterminer de la xanthopsie, des éruptions cutanées vésiculeuses et même, comme le signale ARÈNE, de la roséole. Aussi, cet auteur écrit-il que la santonine « est un médicament dangereux que redoutaient à juste titre les anciens praticiens qui n'employaient que le semen-contrà ».

VOGEL et MONACO en interdisent l'ingestion à tout individu sujet à des troubles de la sécrétion stomacale ou intestinale. Toutefois, on s'en sert fréquemment en médecine infantile et de nombreux empoisonnements accidentels proviennent de ce que bien des mères de famille font absorber à leurs enfants cette substance sans aucune modération. Il est pourtant de la plus élémentaire prudence de n'administrer à ceux-ci qu'une dose maxima de 3 grammes, en évitant soigneusement de prescrire une purgation huileuse qui dissoudrait la santonine et par là même, augmenterait sa toxicité. En suivant ces indications, l'on ne peut que se féliciter de l'usage de ce produit.

La Spigélie (Spigelia anthelmia : Loganiacées). — La Spigélie provient de l'Amérique du Sud, du Brésil et des Antilles. Ses feuilles, de coloration vert foncé et de saveur âcre, soumises à la dessiccation, rappellent l'odeur de pyrethre ; ce'st BENNEWYN qui loua ses qualités actuellement bien oubliées.

Le Vernis du Japon. — HETET expérimente « avec le plus grand succès » contre les tæniàs, la poudre des feuilles, la poudre, l'extrait aqueux et l'extrait alcoolique d'écorce, ainsi que l'oléo-résine du vernis du Japon (*Ailanthus glandulosa*).

L'auteur publie trois observations positives, la première se rapportant à : « F..., ouvrier à l'Arsenal, 33 ans, qui après traitement rend un tænia, long de 4 m. 20 » ; la deuxième observation constate que : « L'Abbé T..., qui a suivi cette médication, voit sa santé revenir » ; au sujet de la troisième, il

écrit : « L..., 49 ans, boucher, après 15 jours de traitement, rend un *tœnia* de 5 m. 50 ».

Cette drogue s'est avérée inefficace par la suite et elle n'offre plus, de nos jours, qu'un intérêt purement historique.

c) LES DROGUES ORIGINAIRES D'ABYSSINIE

Le Kouso. — Le Kouso, dont le nom scientifique *Brayera anthelmintica*, rappelle le nom de BRAYER qui, le premier, apporta ce vermifuge à Constantinople, a été désigné par BRUCE sous le nom de *Bankesia abyssinica* et par LAMARCQ sous celui de *Hagenia Abyssinica*. Le Kouso, connu et popularisé depuis un temps immémorial en Abyssinie, n'a été importé en France par ROCHET d'HÉRICOURT, que vers 1848. CHOMEL, SANDRAS, DELPECH, GUENEAU de MESSY, l'expérimentèrent avec succès à Paris, et ASSALINI, FODERARO et GRASSI à Naples. Il fut très bien accueilli en France, et ROCHET d'HÉRICOURT se dit « heureux depuis son retour en Europe, d'avoir extirpé plusieurs *vers solitaires* au moyen du *kouso* ». Sur l'initiative d'AUBERT-ROCHE, les salles du Val-de-Grâce connurent bien vite ce médicament.

L'efficacité de ce remède n'a jamais été démentie et LOEPER écrit en 1930 : « Le Kouso est le plus actif des *tœnifuges*, mais sa saveur très désagréable en fait restreindre l'emploi ». C'est ce fâcheux inconvénient que le D^r CORRE essaya d'éviter en proposant d'associer le kouso à un jaune d'œuf, quarante gouttes d'éther sulfurique, de l'essence d'anis et du sirop, afin « d'administrer cette drogue d'une façon moins répugnante que l'apozème ».

L'écorce jaune du Musenna. — PRUNER-BEY vante les vertus anthelmintiques d'un remède communément employé en Abyssinie contre les vers, et constitué par l'écorce jaune du « Musenna » de la famille des légumineuses que MERAT (Bulletin de l'Académie de Médecine, t. VI, p. 449) dit être le « *Juniperus virginiana* » et que FOURNIER nomme *Albizzia anthelmintica*.

PRUNER-BEY raconte « que son ami M. d'Abadie, re-

venant d'un voyage au Caire avec son maître de langues, natif de Gondar, lui remit un sac plein d'écorces jaunes de musenna (massena). La première expérience eut lieu sur le maître de langues lui-même. Des bols faits avec 60 grammes d'écorces pulvérisées et de la viande hachée furent administrés au malade qui, pour toute nourriture ne prit qu'un peu de riz, diète la veille. Le lendemain, il rendait un tœnia ramolli et infiltré. L'auteur a employé ce remède sur 19 individus avec succès ».

PERRON, médecin sanitaire à Alexandrie, signala de nouveau ce médicament en 1854 à l'Académie de Médecine.

BURIGNIÈRES, en 1868, remit une note à TROUSSEAU d'après laquelle il « constate plusieurs fois son efficacité et son mode d'action soit chez des Abyssins habitant le Caire, soit chez des Egyptiens indigènes, soit même chez des Européens ».

De nos jours, les Formulaires thérapeutiques ne mentionnent pas ce remède.

Le Saoria. — STROHL, aux environs de 1860, de retour d'un voyage en Abyssinie, a publié une note sur le « sanorja » (le saoria), drupe ovale vert jaunâtre de même grandeur que le poivre et qui est le fruit mûr du *Maosa bacobotrys picta*.

Pour SCHIMPER, ce fruit serait un tœnifuge des plus efficaces. De saveur aromatique, mais âcre, son absorption entraîne une coloration violette des urines, sans qu'il s'ensuive d'accidents rénaux ou génitaux. Cette drogue n'a pas été retenue par le corps médical et les traités modernes de Thérapeutique ne le mentionnent même pas.

Le Tatzé (rarch). — Le Tatzé est le fruit d'un arbuste originaire d'Abyssinie le *Myrsina africana* (Myrsinées).

Ces fruits, gros comme les baies de genièvre, sont des drupes astringentes, de coloration rouge brônâtre, qui rendent foncée l'urine du malade. SCHIMPER les considère comme l'un des meilleurs tœnifuges.

Pour TROUSSEAU et PIDOUX, ces fruits sont « supé-

rieurs au grenadier, en particulier leur administration est plus facile et plus innocente ». Aujourd'hui, ils sont ignorés des praticiens.

Il convient d'ajouter aux quatre drogues précédentes, celles que SCHIMPER, qui fut longtemps consul d'Angleterre à Aden, a vu employer « avec un grand succès contre les vers intestinaux » :

les bulbes de *Oxalis anthelmintica* (Oxalidées) (A. BROWN) ;

les feuilles du *Jasminum floribundum* (Jasminées) (A. BROWN) ;

les racines du *Silene-macrosolen* (Caryophyllées) (HOCHÉ) ;

les fruits de l'*Angoga*, plante indéterminée.

D'après un médecin allemand, les écorces de *Geoffroya surinamensis* et *inermis* sont utilisées dans le même but par les Abyssins. Les inconvénients que présentaient ces produits ont dû, sans nul doute, masquer les avantages qu'ils procuraient car les expériences tentées en Europe sont restées sans lendemain ; et aujourd'hui, ils n'appartiennent pas à la Thérapeutique anthelmintique.

d) LES AMERS

L'Aloès (*Aloe ferox* et *spicata* : Liliacées). — L'Aloès, suc épaissi de divers aloès (aloès des Barbades et aloès du Cap), a des propriétés anthelmintiques anciennement connues. On l'administre actuellement sous forme de lavements dans le traitement de l'oxyurose (LOEPER).

Le Quassia (*Picroëna excelsa* : Simarumacées). — Le *Quassia* de la Jamaïque, dont on a découvert les qualités vermifuges au siècle dernier, est encore usité en lavements contre les oxyures.

Les Nouveaux Anthelminthiques

Aujourd'hui, on se sert comme anthelminthiques :

- a) de produits chimiques ;
- b) de principes actifs tirés des drogues végétales ;
- c) de médications adjuvantes.

LES PRODUITS CHIMIQUES

Les Arsenicaux : Novarsenobenzol et Stovarsol.

C'est RAVAUT qui remarqua la simultanété de cures arsenicales et d'expulsions d'helminthes, particulièrement les oxyures et les ascaris. PERRIN préconise ces arsenicaux contre ces vers par cures de 4 à 5 jours renouvelées si le besoin s'en fait sentir toutes les 2 ou 3 semaines.

Le Benzo méta-crésol. — SCHWARTZ, AZAM et YOVANITCH ont préparé des combinaisons benzoïques et cinamiques des crésols et ont obtenu, entre autres produits, le benzo-méta-crésol, substance cristallisée blanche soluble dans les solvants organiques et insoluble dans l'eau.

Contrairement aux autres crésols, cette substance n'est pas toxique même pour les enfants qui l'avalent aisément sous forme de comprimés dans un peu d'eau sucrée. Ces auteurs indiquent comme dose journalière pour les adultes 5 grammes et pour les enfants 3 grammes à prendre le matin à jeun en 3 fois et à une demi-heure d'intervalle. On poursuit ce traitement 3 fois et à 6 jours d'intervalle pendant 5 jours consécutifs en prenant un purgatif le lendemain du dernier jour de chaque cure.

L'action est excellente contre les trichocéphales et les amibes intestinales ; les résultats sont incertains contre les oxyures. De plus, il convient d'ajouter que le benzo-méta-crésol est un très bon antiseptique contre les fermentations intestinales.

Le Carbonate de Bismuth. — Ayant constaté que les gastropathes traités par le carbonate de Bismuth

expulsaient des oxyures, LOEPER recommande ce produit contre ces vers à la dose de 6 grammes chez l'enfant et de 15 grammes chez l'adulte à prendre en 3 fois. On applique ce traitement pendant 5 jours consécutifs suivis de 5 jours de repos, pendant toute la durée du cycle évolutif de ces helminthes (24 jours). On augmente les chances de succès en faisant prendre au patient des lavements contenant 20 % de chlorure de sodium, ou 2 % d'eau savonneuse, ou 5 % d'infusion d'absinthe.

D'autre part, pour calmer le prurit anal, on fait des applications d'une pommade vaselinée à 17 % de calomel.

LOEPER a insisté sur le caractère inoffensif pour le malade de cette médication que LÉO qualifie de « traitement idéal anti-oxyurique ».

LEREBOULET, bien que ne contestant pas l'efficacité du carbonate de Bismuth, préfère alterner ce produit avec des cures de santonine, vu l'inconstance des résultats.

Le chlorure de sodium. — DAMASO DE RIVAS a obtenu de bons résultats en utilisant de l'eau physiologique — 8 pour 1000 de chlorure — chaude sous forme de lavements et en employant un appareil destiné à faire pénétrer dans un premier temps le liquide dans l'intestin et dans un deuxième temps, à syphonner le contenu intestinal.

Il faut veiller à la température du lavement qui ne doit pas dépasser 47 degrés.

Il s'agit donc de maintenir dans le colon une solution physiologique à 45-47 degrés pendant une dizaine de minutes.

HALL et SCHILLINGER, ayant appliqué ce procédé sur des chiens, ont obtenu des résultats décevants et RIVAS demande que ce traitement délicat soit pratiqué avec beaucoup de soins. (1)

(1) On peut d'ailleurs se demander ce qui agit en pareil cas : la chaleur ou le chlorure de sodium. Un certain nombre de chiens ainsi traités sont morts, ce qui suffit à faire rejeter la méthode.

La Chloramine T (ou *Tochlorine* ou *Chlorazène*). — Conseillée en 1923 par le professeur CARNOT en raison de ses qualités antiseptiques, dans les entérites aiguës, en l'associant à de la gélose ou à de la poudre de charbon de peuplier, elle a été préconisée par WEINBERGEN contre l'oxyurose.

La chloramine T est le sel de sodium de l'acide toluène para-sulfamide monochlorée : c'est une substance blanche cristalline, d'odeur légèrement chlorée, soluble dans 6 fois son poids d'eau.

WEINBERGEN a défini les conditions de son administration au lever, le malade doit prendre un laxatif afin de libérer son intestin avant le soir. Au coucher, il prend un lavement d'un 1/2 litre d'eau chaude additionnée de 2 cuillerées à soupe d'une solution aqueuse de chloramine à 8 %. L'efficacité de ce lavement est fonction de son séjour dans l'intestin où il occasionne une faible augmentation de mucus. Il est utile de poursuivre ce traitement à plusieurs reprises pendant 5 jours consécutifs suivis d'un repos de 7 jours.

Le Chloroforme. — LÖEPER considère le chloroforme comme un anti-parasitaire assez énergique pour que l'on puisse le conseiller contre les ténias à condition de répéter les doses pendant plusieurs jours. On peut le prescrire sous des formules variées : en association avec du sirop ; additionné d'essence d'eucalyptus et d'huile de ricin ; sous forme d'eau chloroformée.

Le Cupronat. — Le Cupronat est un albuminate de cuivre qui, à cause de sa forte teneur en cuivre, peut provoquer certains accidents tels que nausées et vomissements. On l'emploie contre les oxyures chez les enfants âgés de plus de 4 ans.

L'éther carbamique du para-oxy-di-phenyl-méthane ou *Butolan*. — C'est une poudre peu soluble dans l'eau froide, qui, à la dilution de 0,25 pour 1.000, agit sur les oxyures qui meurent au bout de 5 minutes en s'enroulant sur eux-mêmes, après avoir été animés de tremblements convulsifs. Sur un ver privé de ses ganglions nerveux, les solutions à 0,12 pour 1.000 provoquent une

agitation instantanée, le ver accentue sa contraction qui atteint son maximum après 5 minutes. Ce qui différencie l'action de ce produit des sels de la santonine, c'est que cette dernière à la dilution de 0,20 pour 1.000 occasionne une excitation chronique réversible. La santonine ne tue pas les vers, elle détermine une excitation permanente de leurs muscles qui aboutit à l'expulsion des helminthes.

Le Professeur SELTER écrit : « L'éther carbamique du para-oxy-di-phényl-méthane administré aux nourrissons à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30, est un médicament très actif et inoffensif qui rend inutiles les anciens procédés thérapeutiques, souvent pénibles, du traitement des oxyures ».

OSCAR BRAUN conclut dans le même sens : « Même dans les cas rebelles d'oxyurose traités pendant des années sans aucun résultat appréciable, après quelques semaines de traitement à l'éther carbamique du para-oxy-di-phényl-méthane, on ne trouva plus dans les selles, ni oxyures, ni œufs. »

FRANCKE signale l'efficacité de ce produit non seulement contre les oxyures, mais aussi contre les ascaris : « J'ai donné ce remède pendant 2 jours à un enfant dont la sœur avait expulsé un lombric mais qui n'avait lui-même aucun symptôme anormal ; le résultat du traitement fut aussi l'expulsion d'un grand lombric. »

SCHICKHARDT, KOSLOWSKY, BONNINGER louent les propriétés vermifuges de ce produit qui, d'après DISQUE « est certainement appelé à entrer de plus en plus dans la pratique courante. »

L'éther de Kay ou Orthoformiate d'Ethyle. — C'est un liquide odorant, incolore, soluble dans l'eau et l'alcool. C'est au cours d'une épidémie infantile de coqueluche survenue à Beyrouth en février 1923 que M. CHANTRIOT a pu faire d'intéressantes observations au sujet de l'action thérapeutique de l'aethone (Ether de Kay, 35°, Baumé) dans l'ascaridiose. Il put observer que 7 enfants coquelucheux âgés de 4 à 14 ans, traités par l'aethone, expulsaient des ascaris. D'après cet auteur « l'évacuation des nématodes, dans sept cas, n'a

pas été le fait d'une coïncidence ; aucun des enfants soumis à d'autre traitement que l'aethone, en particulier par la teinture de drosera ou de bromoforme, n'ont jamais rendu d'ascaris. » L'expulsion des vers, facilitée par un purgatif salin, se fait rarement au-delà du quatrième jour du traitement par l'aethone.

M. CHANTRIOT, tablant sur quelques résultats heureux, est convaincu de l'efficacité de l'aethone dans le traitement des oxyures et des trichocéphales. Mais le nombre trop restreint de cas soumis à l'expérimentation, le contraignent à faire des recherches « in vitro » et « in vivo » et ainsi pourra-t-il préciser, en présence de toutes les données du problème, les résultats de ses premières observations.

La Glycérine. — CHAIGNEAU et CHANZY l'ont essayée dans le traitement de l'ankylostomiase et s'ils concluent qu'en ce qui concerne cette affection, la glycérine « est à rejeter parce qu'insuffisamment parasiticide », il y a lieu d'ajouter que la glycérine est préconisée comme le médicament le plus actif contre certains strongylidés.

Le Glucose. — LOEPER a préconisé le glucose sous forme de lavements répétés deux fois par semaine jusqu'à guérison, dans le cas d'oxyurose.

Le Naphtol B. — Le Naphtol B, à qui les traités classiques de thérapeutique reconnaissent des qualités d'antiseptique gastro-intestinal, possède aussi des vertus anthelminthiques que vantent avec force MM. CHAIGNEAU et CHANZY.

Pour ces auteurs, ce produit est un « déparasiticide énergique et d'absorption facile », qu'ils ont eu l'occasion d'administrer avec grand succès dans ces cas d'ankylostomiase (un seul jour de traitement consistant en trois cachets de 1 gramme à une heure d'intervalle, suivi d'une purgation de sulfate de soude). D'après ces auteurs, le traitement peut être fait en une fois. En cas d'échec, il y a lieu de renouveler le traitement, mais en changeant de produit car il semble bien que la même médication paraît peu active, vraisem-

blement à cause de la résistance du patient vis-à-vis de l'anthelmintique employé.

Le Pétrole a été conseillé en 1926 par VEYRIÈRES et DE LA TOUR à la dose de une à 2 cuillerées à soupe dans un lavement d'eau tiède ou à la dose de 5 à 6 cuillerées à café par la voie digestive. La même année, il a fait l'objet d'une étude intéressante de la part de BOUQUET.

Phénone du Phénol. — Ce produit, appelé aussi purgène parce qu'il possède des propriétés laxatives et purgatives, ne détermine ni coliques, ni accoutumances ; il a été et reste employé avec quelque succès comme anthelmintique, bien que BRUÈRE demande que l'on soit prudent pour l'administrer chez les sujets d'un certain âge.

Le sous-acétate d'alumine. — Préparé par l'action de l'acide benzoïque sur l'acétate basique, est un remède employé contre les oxyures comme l'indique le nom d'une spécialité qui le renferme : oxymore.

Le Soufre. — JORISSENNE préconise comme médication spécifique de l'ankylostomiase, le soufre associé à la terpine et à la poudre de condurango. Cette médication, essayée par FERRIER, ne donne pas de résultats et fut vite abandonnée.

Le Sulfate de cuivre. — Les qualités anthelmintiques du sulfate de cuivre ont été étudiées avec beaucoup de soins par W. H. WRIGHT et J. BOZICEVICH et ces auteurs constatent que ce produit « est parvenu à abaisser le parasitisme intestinal de façon notable. »

Le Thymol (para-iso-propyl- méta-crésol). — Le Thymol, ou camphre de thym, se présente en cristaux incolores, à odeur aromatique, très solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'essence de pétrole, l'acide acétique, le sulfure de carbone, et très peu solubles dans l'eau (1 pour 1.200 à 15°).

C'est GUIART qui le préconisa contre les oxyures, les ascaris, les trichocéales et les ankylostomes, mais il semble que la valeur antiparasitaire de ce produit ne s'exerce surtout qu'à l'égard des ascaris et des anky-

lostomes. (MORVAN, VOIZARD et BAIZE, MARIN et ROUSSET).

On doit prendre le thymol avec de l'eau bien froide afin de calmer les brûlures de l'estomac et sans l'associer à d'autres médicaments qui pourraient le solubiliser et faciliter ainsi son absorption. L'absorption du thymol noircit les urines.

Les dangers que présenterait l'ingestion de ce produit pris sans précaution, sont indéniables, et tandis que LEREBoullet demande qu'il ne constitue pour l'enfant « qu'une thérapeutique exceptionnelle », NOBECOURT recommande de fractionner la dose quotidienne de thymol et conseille, pour éviter les malaises, la diète absolue pendant les 24 heures qui suivent l'absorption. C'est que bien des accidents mortels ont été dus à l'emploi de ce produit ; en particulier, en Amérique, où ils ont été signalés par BARNES. GUIART explique ces déconvenues en remarquant que les Américains font absorber des capsules de thymol additionné de Bicarbonate de soude ; or le thymol, soluble dans les alcalins, acquiert, de ce fait, toute sa toxicité et ne peut pas, dans ces conditions, ne pas provoquer un grand nombre d'accidents.

Le Violet de Gentiane. — Employé par FAUST en médecine vétérinaire, a été appliqué dans un cas à l'homme par OLIVIER et KANDOU, en 1927. Ces auteurs ont fait deux injections intra-veineuses d'une solution à 1 %.

Cette médication, bien que provoquant une décoloration des téguments et une coloration violette des urines, ne produit aucun accident sérieux.

LES PRINCIPES TIRES DES DROGUES VEGETALES

La Matricaire Discoïde. — Dans une communication à la société de thérapeutique, le 9 mars 1927, LECLERC signale qu'il a expérimenté en 1915 la « matricaire discoïde » sous forme d'alcoolature. Cette plante, originaire de Californie, est assez voisine du *Chenopodium anthelminticum* et du « semen-contravermes ».

Administrée doublement par voie buccale et rectale, elle combat très efficacement les oxyures, les ascaris et les trichocéphales. LECLERC propose un apozème ou des paquets (matricaire pulvérisée additionnée de sucre), à absorber dans une quantité d'eau ou d'huile. Il conseille fortement de prendre le lendemain matin un lavement d'une infusion refroidie de la plante ou de faire l'application de suppositoires au beurre de cacao.

LES MEDICATIONS ADJUVANTES

a) LES TRAITEMENTS SPÉCIAUX

Traitement opothérapique. — VILLARET et CACHERA ont proposé, en 1930, contre les oxyures dont ils admettent que le développement n'est possible que chez les individus atteints d'insuffisance hépatobiliaire et sécrétoire des ferments digestifs, d'apporter remède à ce trouble des fonctions du foie, de la bile et de l'estomac.

C'est dans ce but qu'ils proposent aux adultes de prendre des cachets constitués par un mélange d'extrait de bile, d'extrait hépatique, d'extrait gastrique et d'extrait entéropancréatique.

Ces auteurs ont une grande confiance en leur médication vermifuge opothérapique et il est certain que, comme le dit le professeur JOYEUX, « la modification du milieu humoral serait préférable, dans certains cas, à la médication anthelmintique. »

On a aussi proposé, dans cet ordre d'idées, uniquement des extraits biliaires que justifie l'importance de la fonction physiologique de la bile dont le rôle est de créer un milieu réfractaire, dans une certaine mesure, au développement des parasites, en même temps que de décaper la muqueuse intestinale — ce qui rend possible, de ce fait, une plus grande action des vermifuges.

Traitement hémothérapique. — Essayé en médecine vétérinaire par LEDUCQ dans un cas de strongylose gastro-intestinale de l'agneau, ce traitement consistait à prélever environ 50 cc. de sang défibriné d'une brebis

saine et à en faire une injection sous la peau de l'abdomen de l'animal parasité. Ce procédé n'est pas, à proprement parler, un traitement anthelminthique puisque l'on n'obtient pas l'expulsion des helminthes, mais on gagnerait à le combiner avec les traitements usuels en raison de son action antihémolytique et véritablement tonifiante.

Le Fer. — CRUZ a rapporté récemment deux cas d'ankylostomiase présentant des signes très semblables : les malades souffraient d'anémie consécutive à cette affection.

Le premier avait 2.800.000 globules rouges et 25 % d'Hémoglobine.

Le second avait 2.500.000 globules rouges et 26 % d'Hémoglobine.

Le premier reçut 4 doses d'anthelminthiques espacées de 7 jours et rejeta 2 ascaris et 529 ankylostomes. 31 jours après le début du traitement, le sang ne s'était que peu amélioré : 3.400.000 globules rouges, 28 % d'Hémoglobine, de telle sorte que les différences étaient dans la limite de l'erreur probable. La nourriture pendant le traitement avait été intentionnellement pauvre en fer.

Le second malade reçut :

1° 250 grs de foie cru par jour et de petites doses de sels de fer en injections intramusculaires. Pas de résultat.

2° On essaya alors le traitement de NAIGELI : Ferrum Reductum 3 grs par jour. 21 jours après, l'examen du sang décelait la présence de 4.500.000 globules rouges, 70 % d'Hémoglobine.

De ces faits CRUZ conclut que le traitement de l'ankylostomiase par les vermifuges ne modifiant pas la formule sanguine, il y a intérêt pour le patient à absorber du fer, vu la rapidité des résultats obtenus. D'après cet auteur l'anémie de l'ankylostomiase serait due à un trouble du métabolisme du fer.

Ainsi donc CRUZ apporte une donnée nouvelle à l'étude de l'ankylostomiase et par là même enrichit la liste des nouveaux anthelminthiques.

b) LES EAUX MINÉRALES

SAVÈNE a signalé les propriétés parasitocides de l'eau sulfureuse de *Bagnères-de-Luchon*, renfermant une gamme de sulfuration remarquable de 7 à 77 milligrammes de sulfure de sodium, et la conseille contre les vers intestinaux.

BUISART utilise l'eau sulfureuse d'Enghien — qui est une eau sulfurée calcique sulfhydrique — contre les oxyures sous forme de lavements renfermant du carbonate de bismuth.



Cette revue est forcément incomplète ; un certain nombre de produits ont été étudiés par des auteurs qui se sont attachés à examiner avec soin les propriétés anthelminthiques au moyen de multiples essais. C'est ainsi que GÓMEZ DA COSTA a étudié la gomme-gutte ; GUM, le « *leonotis leonurus* » et un médecin de Varsovie, l'huile de chaulmoograa.

A cette liste déjà longue, il convient d'ajouter encore quatre essences (qu'on a cru dotées de qualités vermifuges) : l'essence d'eucalyptus, l'essence de Niaouli, l'essence de Wintergreen et l'essence de Boldo, et certaines huiles comme l'huile d'olive et l'huile de ricin.

En ce qui nous concerne, notre attention a été attirée par l'essence retirée par distillation du *chenopodium anthelminticum*, qui bien qu'anciennement connue par les Indiens, n'a été préconisée qu'en 1906 par l'Allemand Bruning ; par le Tétrachlorure de carbone dont les propriétés anthelminthiques ont été signalées par l'Américain HALL en 1921 ; et par les principes actifs du *chrysanthemum cinerariæfolium*, les Pyréthrine, fortement recommandées, par le Français CHEVALIER, en 1928.

La thérapeutique anthelminthique, l'une des plus riches qui soit par le nombre considérable de produits essayés pour combattre le parasitisme intestinal n'a pas donné tout ce qu'on en attendait et à M. Gaston DURAND qui prétendait en 1931, que « sans aller jusqu'à proclamer la faillite de tous les traitements proposés jusqu'ici, on ne saurait nier que nous ne

possédons pas encore un moyen radical dans tous les cas », faisait écho la même année, M. le Professeur JOYEUX qui, au 11^e Congrès de Pathologie comparée, constatait « qu'un trop grand nombre d'anthelminthiques, après des succès éphémères longuement commentés par les journaux médicaux, tombent dans un oubli définitif et mérité. »

Il s'agit donc, dans ce travail de savoir si les trois Anthelminthiques que nous étudions ici subiront un sort identique, ou bien au contraire, s'ils gagneront de plus en plus, à leur cause, les praticiens mis en présence d'un grand nombre de résultats probants.

CHAPITRE II

L'ESSENCE DE CHENOPODE

LES ESSENCES, EN PHARMACIE

Le commerce des huiles volatiles et des parfums naturels remonte à la plus haute antiquité et les Hindous, les Egyptiens, les Grecs et les Romains utilisaient pour des besoins variés, un grand nombre de baumes et d'aromates.

Jusqu'au début du seizième siècle, on ne connaissait encore qu'une douzaine de parfums: l'aspic, le benjoin, la cannelle, le bois de cèdre, l'encens, le bois de genièvre, le calamus, le mastic, la rose, le romarin, la sauge et la térébenthine.

Certaines essences à propriétés toxiques, comme celles du laurier-cerise ou des amandes amères dont on ne soupçonnait pas la valeur thérapeutique, étaient inconnues du public comme du corps médical. C'est que la distillation des huiles volatiles pratiquée en grand mystère, par les alchimistes à la recherche de la « pierre philosophale », ne commença à se généraliser qu'au début du dix-huitième siècle en pénétrant dans le laboratoire des Apothicaires.

Il fallut la découverte des éléments constitutifs de l'eau en 1766 par CAVENDISH, celle de l'oxygène vers 1772 par SCHEELE et PRESTLEY, et les travaux de LAVOISIER, pour préparer les études de BERZELIUS et annoncer les communications neuves et hardies de DUMAS, PELOUZE et PELIGOT (1833-1835) sur le camphre et les essences de cannelle, d'iris, etc.

En 1837, LIEBIG et WÆHLER s'intéressent à l'essence d'amandes amères, et CAHOURS étudiant certaines

essences aromatiques (Buis, Badiane, Fenouil) collabore avec GERHARDT et LAURENT, à la rédaction d'un « traité de chimie organique » (en 1853) où près de quatre-vingt-dix essences sont décrites.

C'est l'introduction définitive au chapitre des essences à usage pharmaceutiques et industriels : En France, BERTHELOT par ses recherches sur les hydrocarbures, Charles FRIEDEL, BOUCHARDAT, BARBIER, GRIMAUD BEHAL et leurs élèves, par leurs expériences, montrent toutes les ressources que l'on peut tirer, au point de vue chimique, des variétés infinies qu'offre le règne végétal.

Aussi mit-on rapidement au point trois procédés industriels pour l'obtention des huiles essentielles :

- a) *par distillation*, en présence de la vapeur d'eau ;
- b) *par des dissolvants volatils* (ex : éther de pétrole) ;
- c) *par la méthode de l'enfleurage*.

Ces trois procédés concourent aujourd'hui à donner des produits dont on tire le plus grand profit.

C'est de l'un d'eux, l'essence de Chénopode, qu'il s'agit ici.

HISTORIQUE DU CHENOPODIUM ANTHELMINTICUM

Le *Chenopodium Anthelminticum*, originaire d'Amérique, y était déjà cultivé par les Indiens avant l'arrivée des Européens sur ce continent. Il y était très employé en raison de ses propriétés vermifuges.

En France, ce fut vers 1800 que l'on connut cette plante et elle figure dans le « Manuel Théorique et Pratique pour le traitement des maladies vermineuses » de CALMET publié en l'an XIII (1805).

En 1818, elle est officiellement admise sous le nom d'*ansérine vermifuge* dans le codex, où elle conservera ce nom jusqu'en 1884 et sa place jusqu'en 1908.

Mais si MERAT et DE LENS en firent un vif éloge, en 1830, dans leur « Dictionnaire de Matière Médicale », au point de conclure qu'il est à désirer que son usage devienne vulgaire », DAVAINÉ ne la mentionne pas dans le chapitre réservé aux vermifuges dans l'édition de

1877 de son « Traité des Entozoaires », et MARION et BOUCHUT dans leur « Dictionnaire de Médecine et de Thérapeutique » de 1907, classent cette drogue parmi les mauvaises médications.

Un an plus tard, elle ne figure plus dans le Codex de 1908, bien que BRUNING, en 1906, ait appelé l'attention du corps médical sur cette drogue.

Il a fallu que par suite de la fermeture des usines du Turkestan et en vertu de la loi de l'offre et de la demande, la santonine atteigne des prix exorbitants pour que l'on s'intéresse, d'une manière rationnelle au *Chenopodium anthelminticum*.

LE GENRE CHENOPODIUM

Le genre *Chenopodium*, qui appartient à la famille des chenopodiacées (Dicotylédones apétales) réunit des plantes herbacées annuelles; les fleurs sont hermaphrodites, du type 5; périanthe à 5 pièces, 5 étamines opposées aux sépales, ovaire à une loge formé par 2 ou 3 carpelles et à un seul ovule courbé.

Le fruit est constitué par un utricule et la graine renferme un embryon couché sur un albumen amy-lacé.

RASPAIL observe que la tige, en général, a autant d'angles que le tour de spires renferme de feuilles, c'est-à-dire qu'elle est fréquemment pentagone, et un caractère important de cette tige, c'est le grand nombre d'ilots libériens inclus dans le bois.

L'espèce la plus connue est le Bon-Henri (*Chenopodium bonus-henricus* L.) dont les feuilles sont utilisées comme épinards. Cette plante est très répandue près des cabanes de pâtres dans les Alpes et dans les Pyrénées, et constitue, à l'occasion, la nourriture des bergers.

Plusieurs espèces de *Chenopodium* sont utilisées en médecine :

1° Le *Chenopodium Botrys* L. qui croît dans le bassin méditerranéen ;

2° Le *Chenopodium vulvaria* L. — La vulvaire croît en France dans les terrains vagues ; elle élabore de la

propylamine qui dégage l'odeur du poisson putréfié ;

3° Le *Chenopodium ambrosoïdes* L. ou thé du Mexique, connu depuis très longtemps comme : « semen-contra des créoles » ;

4° Le *Chenopodium anthelminticum* L. ou Ansérine vermifuge, originaire de l'Amérique du Nord.

De ces quatre espèces de *Chenopodium*, on se sert pour les usages pharmaceutiques : des sommités du *Chenopodium Botrys* et du *Chenopodium vulvaria*, et des feuilles ou des graines du *Chenopodium ambrosoïdes* et du *Chenopodium anthelminticum*.

PROPRIETES THERAPEUTIQUES

1° Le *Chenopodium Botrys* est utilisé contre la toux. Le Docteur HENDI LECLERC écrit : « Il est utilisé dans les catarrhes bronchiques avec toux spasmodique : l'infusion très appréciée à cause de sa saveur chaude et aromatique, jouit en outre de propriétés diurétiques et carminatives. »

2° Le *Chenopodium vulvaria* a été préconisé, pour la propylamine qu'il élabore, dans certains cas nerveux.

3° Le *Chenopodium ambrosoïdes* donne des feuilles ayant des qualités stomachiques et toniques. Ses fruits possèdent des propriétés *anthelmintiques*.

4° Le *Chenopodium anthelminticum* dont le nom est significatif, possède, lui aussi, des fruits qui fournissent une essence vermifuge.

Les propriétés anthelmintiques du chenopodium sont donc l'apanage de ces deux espèces : le *Chenopodium ambrosoïdes* et le *Chenopodium anthelminticum*. Pour certains botanistes, ce dernier genre ne serait qu'une simple variété du *Chenopodium ambrosoïdes*, ou herbe de Sainte-Marie. Quoiqu'il en soit, c'est l'essence extraite de ces plantes, qui contient des principes vermifuges.

L'ESSENCE DE CHENOPODIUM ANTHELMINTICUM OU CHENANTHOL

Les sommités fleuries du *Chenopodium anthelminticum* renferment :

- a) de la chénopodine ;
- b) des matières résineuses et pectiques ;
- c) une essence : le chenanthol.

On retire cette essence par distillation des sommités fleuries, des fruits et des graines.

Caractères. — C'est une essence incolore ou légèrement jaunâtre, d'odeur très pénétrante, désagréable et camphrée, de saveur légèrement amère et brûlante. Sa densité est comprise entre 0,965 et 0,990. Son pouvoir rotatoire est lévogyre entre -4° et $8^{\circ}5$. Elle est soluble dans 3 à 10 volumes d'alcool à 70° , dans la diméthyl benzine (xylol) et dans le chloroforme.

Analyse. — L'analyse de cette essence (1) décèle la présence :

- 1 $^{\circ}$ d'acides gras volatils, en petite quantité ;
- 2 $^{\circ}$ de salicylate de méthyle, dans une proportion de 0 gr. 50 % environ ;
- 3 $^{\circ}$ de Glycol correspondant à l'ascaridol (5 %) ;
- 4 $^{\circ}$ d'un mélange d'hydrocarbures dans une proportion de 30 à 40 %, mélange composé :
 - a) de 15 % de cymène (en certains endroits, il y en a jusqu'à 22 %) ;
 - b) de 5 % de terpinène ;
 - c) de 10 % d'un nouveau terpène lévogyre.

5 $^{\circ}$ d'un éther oxyde interne : l'ascaridol, de formule $C^{10} H^{16} O^2$ (d'après SCHIMMEL), très instable et décomposé par l'ébullition.

La proportion de cet éther oxyde est irrégulière. C'est ainsi que CAIUS et MASKAR trouvèrent des variations entre 45 et 65 %, et d'après ZSCHUCKE, cette proportion peut atteindre, dans certaines préparations allemandes, 76 à 80 %.

(1) L'essence de chénopode est si difficilement conservable sous les tropiques, qu'il est prescrit de remplir la bouteille servant à l'usage quotidien avec des perles en verre pour éviter le plus possible le contact de l'essence avec l'oxygène de l'air.

LE PRINCIPE ANTHELMINTIQUE : L'ASCARIDOL

L'ascaridol de formule $C^{10} H^{16} O^2$ est un éther-oxyde interne, ainsi appelé à cause de son action prononcée sur les ascarides. Il se trouve dans l'huile essentielle de chénopode qui, d'après W. F. REINDOLLAR et J. C. MUNCH est produite dans une étroite bande de terrain de Maryland. Elle est obtenue par distillation des plantes, principalement des graines, qui en renferment 3 à 3,5 %. La distillation est pratiquée généralement en octobre-novembre, au moyen de la vapeur. L'essence séparée de l'eau de condensation, constitue la qualité dite normale.

Afin de retirer la totalité de cette essence, la pratique s'est répandue depuis quelque temps de redistiller l'eau de condensation : ainsi obtient-on une huile essentielle beaucoup plus riche en ascaridol et de densité beaucoup plus élevée que celle de la qualité dite normale ; d'où le nom de « *hight-test* ».

DOSAGES DE L'ASCARIDOL

a) *Dosages chimiques*. — KNAFFL-LENZ et HOFFMANN, signalent que les réactions colorées avec la phénol phtaléine, la diméthyl aminobenz-aldéhyde, la méthode PAGET au chlorure de titane, ne sont guère utilisables pour évaluer l'ascaridol.

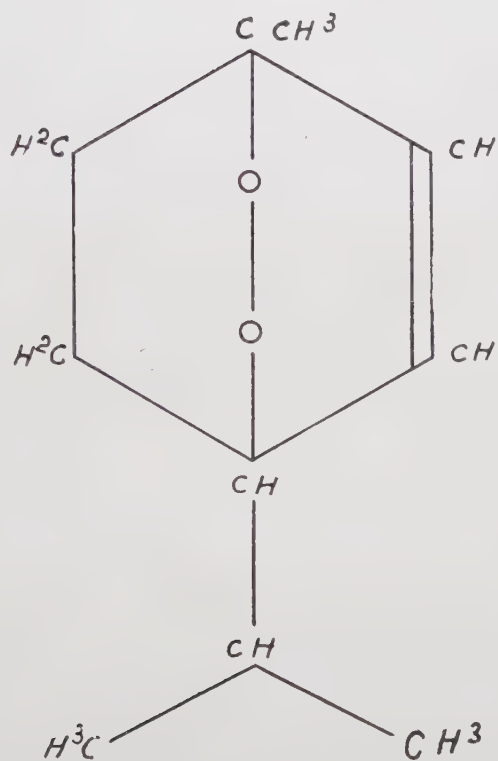
b) *Dosages biologiques*. — KNAFFL-LENZ et HOFFMANN, dans les travaux qu'ils consacrent à l'ascaridol, font observer que les dosages biologiques de ce principe ne donnent pas de résultats satisfaisants.

La technique de la pharmacopée américaine (Essais physico-chimiques) a montré, d'après REINDOLLAR et MUNCH qu'il n'existe aucune concordance entre la teneur en ascaridol et la toxicité qui varie considérablement suivant l'animal-sujet d'expérience.

VERTUS ANTHELMINTIQUES

L'huile essentielle de chénopode dont les Indiens se servaient depuis longtemps en raison de ses propriétés vermifuges, a été connue du corps médical pour ses

ASCARIDOL (Ether oxyde interne) ⁽¹⁾



(1) NELSON. — J. Am. Chem. Soc. t. XXXIII, p. 1404-1911 ;
t. XXXV, p. 84. 1913.

qualités anthelminthiques grâce à BRUNNING en 1907. Depuis, les Américains l'ont adoptée dans leur arsenal thérapeutique officiel, puisque dans la IX^e révision décennale de la Pharmacopée des Etats-Unis, elle figurait en bonne place.

RIFF, employant avec succès ce produit depuis 1911, le recommande spécialement en 1921. Si CHEINISSE, en 1924, conseille de prendre certaines précautions, LEO en 1929, ZSCHUCKE en 1930, SEVIAN en 1932, HINGLAIS, LEREBoullet et SEGARD, HALL et ANGUSTINE, PESSO, MILLER, DOCHERTY, tout récemment, la préconisent vigoureusement.

Les résultats de cette médication apparaissent très satisfaisants à ces auteurs qui, pour conclure à son emploi rationnel, s'appuient sur de nombreuses observations favorables.

En effet, BRUNING « réussit presque toujours à expulser les ascarides en une fois », et il juge nécessaire d'administrer un « purgatif approprié », parce que les expériences ont démontré que l'essence ne tue pas les ascarides, mais les narcotise seulement.

RIFF écrit : « Depuis 10 ans, j'ai prescrit l'huile de Chénopode à environ 120 malades infestés d'ascarides et toujours le succès a été complet. »

MM. IMBERT et ALCAY ayant eu à traiter un Indigène chez qui un examen des selles permit de découvrir de nombreux œufs d'ankylostomes, lui administrèrent un traitement anthelminthique reconstitué par de l'huile de chénopode... 3 heures après la purgation, le malade expulsa une quinzaine d'ankylostomes, du type « duodenale » reconnue après tamisage des matières et examen microscopique. »

Au sujet de son action spécifique sur les ascaris, SEVIAN écrit :

« J'ai employé l'ascaridol chez 44 sujets (33 adultes et 11 enfants d'âges différents). Chez 12 de ces malades, le diagnostic d'ascaridiose a été affirmé microscopiquement par la présence d'œufs dans les selles ; chez les autres, le traitement spécifique fut institué en se basant sur les symptômes cliniques ou sur les dires des patients d'expulsion périodique de parasites... Je

n'ai pu suivre personnellement de près tous ces 44 sujets, vu qu'ils n'ont pas été hospitalisés. Cependant, chez 36 malades, l'ascaridol a produit un effet remarquable, plus sûr même que celui de la santonine : Un des patients, traité sans résultat par cette dernière préparation, a expulsé, après l'administration de l'ascaridol, une quantité considérable d'*ascarides*. Chez 2 sujets le traitement par l'ascaridol n'a pas provoqué l'expulsion de vers ; cependant, le diagnostic s'étant appuyé exclusivement sur les symptômes cliniques, la possibilité d'une erreur serait ici à envisager. »

En ce qui concerne les *oxyures* et les *trichocéphales*, SEVIAN écrit :

« Quatre malades ont déclaré qu'ils ont expulsé outre les ascarides, de petits vers grêles (*oxyures*, *trichocéphales*). Ce dernier parasite est pour ainsi dire endémique à Alep ; j'en constate des œufs dans toutes les selles examinées au microscope. Toujours n'ayant vu personnellement les selles, je ne puis dire si ces vers dont on m'a annoncé l'expulsion, ont été des *oxyures* ou des *trichocéphales*. Un des malades insiste sur le fait que ces vers se meuvent nettement, de sorte qu'il est permis de penser à des *oxyures*. »

Pour ce qui est de l'action sur les *ankylostomes*, l'observation de MM. IMBERT et ALCAY est nettement favorable à l'essence de chénopode.

ZSCHUCKE se fit « bien volontiers un devoir » d'essayer une préparation d'essence de chénopode : les personnes sur lesquelles les essais ont été faits étaient uniquement des malades du camp de traitement de la maladie du sommeil de S^{te} Isabel Fernando Poo, en Guinée espagnole, et sur des ouvriers de plantations, importés du continent Africain.

Afin de calculer d'une manière rationnelle l'action anthelmintique du produit à sa disposition. — qui n'était autre que de l'ascaridol — cet auteur, en collaboration avec le D^r NAJERA, appliqua les méthodes préconisées par HALL et ANGUSTINE, en observant les précautions nécessaires (notamment un intervalle judicieux entre les traitements) pour obtenir des résultats satisfaisants.

Pour l'édification de ses tableaux clairs et précis, il s'appuya sur trois chiffres :

1° Le chiffre qui donne le pourcentage des vers expulsés (par un premier traitement et éventuellement par un deuxième traitement) sur la totalité des parasites expulsés. Ce chiffre indique *l'effet anthelmintique*.

2° Le chiffre qui donne le pourcentage de la diminution de la fertilité par rapport à la production primitive des œufs (il s'agit, bien entendu, de la fertilité des vers non tués par le traitement). Ce chiffre indique *l'effet anthelmintique et vermitoxique*.

3° Le chiffre qui donne le pourcentage (après 1 ou 2 traitements à l'ascaridol) chez les sujets d'expérimentation :

a) de guérison complète : Tous les vers expulsés ;

b) de guérison échouée partiellement : Plus de la moitié de vers expulsés ;

c) de guérison échouée entièrement : Moins de la moitié de vers expulsés.

Chacun des chiffres *a*, *b*, *c*, est porté dans une colonne et, pour chaque espèce de vers, ces trois colonnes réunies indiquent *le coefficient de sûreté*.

ZSCHUCKE fit donc de multiples essais en variant la posologie.

ESSAIS (EXPÉRIMENTATIONS)

Série I. — Les sujets d'expérimentation prirent de l'ascaridol, d'après la formule préférée de l'huile de chénopode (Méthode standardisée de la fondation Rockefeller) en 3 fois à intervalle d'une heure.

Après la dernière prise, les patients prenaient une purge saline, cette dose variant de 0 gr. 0114 à 0 gr. 0155 par jour et par kg de poids corporel, la majorité des sujets prirent 0 gr. 015, c'est-à-dire 0 gr. 9 d'ascaridol par 60 kgs de poids corporel.

Le traitement ultérieur ne fut appliqué qu'après un délai de 12 jours dans le but de noter par le comptage des œufs, la persistance de troubles apportés à la fertilité sans toutefois dépasser 14 jours. Il ne fallait pas être induit en erreur par une réinfection toujours possible.

Série I a. — Ne fut traitée qu'une fois.

Série I b. Deux fois par les doses ci-dessus.

Série I c. — Fut traitée par des doses supérieures soit 0 gr. 0163 par kg de poids corporel, c'est-à-dire 1 gr. par 60 kgs.

TABLEAU 1. — RÉSULTATS

	Effets Anthelmin- tiques, comptage des vers	Effets Anthelmin- tiques et vermitoxi- ques	Coefficient de sûreté		
			Guéri- son	Essai relatif	Essai absolu
1. — <i>Ankylostome</i>					
Série I a (1 f.) . .	70 % (12 ess.)	86 % (12 ess.)	17 %	50 %	33 %
Série I b (2 f.) . .	81 % (11 —)	97 % (11 —)	36 %	46 %	18 %
Série I c (1 f.) . .	56 % (6 —)	93 % (6 —)	17 %	33 %	50 %
2. — <i>Ascaris</i>					
Série I a	62 % (10 ess.)	69 % (10 ess.)	20 %	50 %	30 %
Série I b	81 % (9 —)	86 % (9 —)	56 %	33 %	11 %
Série I c	63 % (5 —)	83 % (5 —)	80 %	»	20 %

3. — *Trichocéphales*

Dans la série I a, la production des œufs fut réduite de 53 % (9 essais) ; dans la série I b 52 % (10 essais) ; série I c 32 %. Aucune expulsion de vers ne fut observée à la suite du traitement, excepté dans quelques cas exceptionnels (1 fois on en observa 1 parmi 5 vers expulsés).

Série II. — Les sujets d'expérimentation prirent l'ascaridol à 2,5 % dans de l'huile de ricin en une seule fois ; la dose variait entre 0 gr. 0161 et 0 gr. 0213 par kg. de poids corporel, elle fut pour la moyenne et même la majorité des sujets de 0 gr. 018 par kg., c'est-à-dire 1 gr. 08 d'ascaridol par 60 kgs de poids corporel dans à peu près 40 cc. d'huile de ricin.

TABLEAU 2. — RÉSULTATS

	Effets Anthelmin- tiques, comptage des vers	Effets Anthelmin- tiques et vermitoxi- ques	Coefficient de sûreté		
			Guéri- son	Essai relatif	Essai absolu
1. — <i>Ankylostome</i>					
Série II a.....	91 % (14 ess.)	89 % (13 ess.)	54 %	31 %	15 %
Série II b.....	98.4 % (8 —)	89 % (7 —)	86 %	14 %	»
2. — <i>Ascaris</i>					
Série II a.....	98 % (12 ess.)	100 % (12 essi)	92 %	»	8 %
Série II b.....	97 % (8 —)	100 % (8 —)	88 %	»	12 %

3. — *Trichocéphales*

Dans la série II a, la production des œufs est réduite de 74 % (10 essais) ; dans la série II b, 85 % (6 essais). Pendant le traitement aucun ver ne fut expulsé pendant les traitements ultérieurs, en tout : 3.

CONDITIONS D'EMPLOI ET POSOLOGIE

Pour l'essence de Chénopode, comme pour tous les autres anthelmintiques, il convient de préciser qu'à la dose reconnue inoffensive où on doit l'administrer, le ver n'est pas tué, mais seulement paralysé. Cet état lui interdit de se cramponner et c'est à ce moment qu'il faut l'expulser au moyen d'un purgatif approprié, avant qu'il n'ait repris sa vitalité.

Il s'agit donc de déterminer :

- la dose d'essence de chenopodium à prescrire ;
- la purge adéquate ;
- le régime applicable au traitement.

a) *La dose d'essence de chenopodium à prescrire.* — Avant d'aborder cette question en elle-même, nous devons à la vérité de citer l'observation de LAROUSSE

CHAHED d'après laquelle les résultats obtenus avec cette médication ne sont guère satisfaisants : «... l'examen des selles a été fait à l'Institut Pasteur de Tunis et on a trouvé de nombreux œufs d'ankylostomes. Traitement à l'huile de chenopodium... L'examen des selles a été fait quatre jours après ce traitement : on retrouve encore dans les selles des œufs d'ankylostomes. »

A notre connaissance, cette observation est isolée et aucune autre ne l'appuie dans ses conclusions.

Ce qu'il y a plutôt à retenir, ce sont les accidents que certains auteurs ont eu à déplorer, au moment même où pénétrés de l'efficacité de la drogue, ils tâtonnaient pour fixer la posologie.

C'est ainsi que RIFF écrit dans la *Presse Médicale* : « Plusieurs décès causés par l'arrêt du centre respiratoire, ont été signalés en Amérique et récemment M. RYLIMER a publié deux observations où une fillette de 7 ans 1/2 et un garçon de 2 ans sont morts après avoir absorbé, l'une 3×10 gouttes pendant 2 jours consécutifs, l'autre par erreur 2×5 gr. au lieu de 2×5 gouttes...

« L'essence de Chénopode peut agir sur le nerf auditif et provoquer des bourdonnements d'oreilles et des vertiges, voire une surdité complète.

« Ce neurotropisme très particulier avait échappé à BRUNING... J'ai eu la désagréable surprise d'apprendre à le connaître dès mes premières expériences en 1911...

« Un jour que j'avais fait prendre 3 capsules préparées par moi à une jeune fille de 18 ans, parfaitement saine d'ailleurs, je la trouvai le soir frappée d'une surdité très prononcée avec vertiges et bourdonnements. On juge de ma consternation, car je ne pouvais douter un instant que mon huile ne fût la cause de ce malheur (J'en eus la confirmation quelques jours plus tard en donnant 3 capsules à un chien qui devint sourd aussitôt et pour toujours). Fort heureusement, la surdité se dissipa après 5 ou 6 jours. J'ai revu la malade tout récemment (après 10 ans) et j'ai pu constater que son ouïe était en parfait état.

« A part cet unique accident (j'avais sans doute, par mégarde, laissé tomber plus de 15 gouttes ou bien les

gouttes étaient trop volumineuses), je n'ai eu qu'à me louer de l'excellence de ce remède.

« Depuis 10 ans, j'ai prescrit l'huile de chénopode à environ 120 malades infestés d'ascarides et toujours le succès a été complet. »

Aussi bien, faisant son profit de ces accidents, RIFF conclut-il : « Je déconseille vivement de prescrire l'huile en flacon avec compte-gouttes. »

C'est aussi l'avis de S. T. DARLING et W. G. SMILLIE qui recommandent de ne jamais prescrire par gouttes, car le nombre de celles-ci varie de 18 à 70 au centimètre cube suivant l'origine de l'essence employée et pour le Docteur Gaston LYON « il est essentiel de ne pas dépasser les doses indiquées sinon on peut exposer le malade à des accidents graves. »

Des expériences fort nombreuses qui ont été tentées, il faut retenir :

1° La dose *maxima* pour adulte est de 3 cc. en trois fois, par doses fractionnées de 1 cc. à une heure d'intervalle.

2° Le médicament est beaucoup plus actif sous forme de capsules de gélatine dure (moyenne de vers éliminés : 97,9 %) — que sous forme de capsules de gélatine molle (moyenne de vers éliminés : 80 %).

3° Les capsules fraîches sont beaucoup plus actives que les capsules de fabrication ancienne. Aussi y a-t-il intérêt à doser ces capsules *en volume* et non en gouttes ni en poids.

b) *Le purgatif adéquat.* — Excepté SIGALAS qui ne juge pas « indispensable l'usage d'une purgation », les autres auteurs, BRUNING et RIFF insistent « sur la nécessité d'un purgatif prompt ». Pour ce dernier, « la réussite de la cure est à ce prix, car les ascarides ne sont pas tués par le remède mais simplement stupéfiés et il faut profiter de cet état de léthargie pour les évacuer. »

Ce sont DARLING, HACKER et BARBER qui ont déterminé comparativement quel était le meilleur purgatif à employer, en traitant deux séries de malades, les premiers avec de l'huile de ricin, les seconds avec du sulfate de magnésie.

La plupart des cas d'engourdissement et de vertige ont eu lieu sous l'influence de l'huile de ricin, et l'analyse des urines dénotait une absorption exagérée de l'essence.

Quant au sulfate de magnésie, il s'est montré supérieur aux autres purgatifs.

Il y a donc lieu de purger le patient avec du sulfate de magnésie et de ne se servir de l'huile de ricin que dans les cas spéciaux où le malade est absolument réfractaire à la purge saline.

Même la purge de sel ne doit pas être employée à dose excessive : CHEINISSE rappelle le cas d'empoisonnement cité par MNENCH où l'accident fut imputable à une dose trop forte de sulfate de magnésie absorbée après le vermifuge.

c) *Le régime applicable au traitement.* — Des nombreuses statistiques de DARLING, HACKER et BARBER, il résulte qu'il est préférable ni de purger ni de mettre à la diète le sujet que l'on va traiter par l'essence de chénopode. En effet, on a constaté que la diète préliminaire favorise une rapide absorption de l'essence avec des symptômes très prononcés d'intoxication, en même temps qu'elle diminue l'efficacité du médicament.

Par contre, « si la diète avant le traitement est contre-indiquée, *elle est de rigueur* pendant le traitement et surtout chez les enfants. Un simple bol de lait, avec un peu de café et de pain suffit pour diminuer l'efficacité de plus de moitié et, si la nourriture était prise deux ou trois heures après le médicament et juste avant la purge, il pourrait en résulter des empoisonnements. » (DARLING et SMILLIE).

Il convient donc d'interdire toute alimentation au patient depuis l'administration du remède jusqu'au complet effet du purgatif.

INTOXICATION

Pour traiter un cas d'empoisonnement provoqué par l'emploi de l'essence de chénopode, il y a lieu :

1° De faire au malade des piqures d'huile camphrée

et de lui administrer un tonique cardio-vasculaire et respiratoire ;

2° De faire ingérer un diurétique le plus rapidement possible dont l'effet sera d'éliminer de l'économie le salicylate de méthyle sous forme d'acide salicylurique ;

3° de surveiller les phénomènes de surdité et de ne négliger aucun procédé propre à rendre à l'ouïe sa force première.

CHAPITRE III

LE TETRACHLORURE DE CARBONE

CARACTERES D'IDENTITE

Le Tétrachlorure de carbone, ou tétrachlorométhane ou méthane tétrachloré, a pour formule : $C Cl_4$. C'est un liquide incolore, réfringent, d'odeur éthérée caractéristique, insoluble dans l'eau et la glycérine, soluble dans l'alcool à 90 degrés, dans l'éther, dans l'essence minérale. C'est un bon dissolvant de l'iode (50 %), des graisses, du caoutchouc, du camphre. C'est un faible dissolvant (1,20 %) du soufre précipité. Il est inflammable. Sa densité est comprise entre 1.5935 et 1.5950. Il bout à une température de + 76-77 degrés.

Pour être chimiquement pur, le tétrachlorure de carbone doit satisfaire aux essais suivants :

1° Chauffé à 100°, il doit complètement se volatiliser : absence de matières étrangères et de soufre.

2° En agitant 10 cc. de $C Cl_4$, avec 2 cc. 5 de solution d'iodure zinc amidonnée, on ne doit pas constater de coloration bleue : absence de chlore libre.

3° En agitant pendant une minute 100 cc. de $C Cl_4$, avec 5 cc. d'eau, l'eau décantée ne doit ni rougir le papier bleu de tournesol, ni se troubler par addition de nitrate d'argent : absence d'acide chlorydrique.

4° Si on chauffe pendant une minute en agitant 10 cc. de $C Cl_4$, avec 5 cc. de solution de potasse au 1/2, on ne doit voir apparaître de coloration ni jaune ni brune de la potasse : absence d'aldéhydes.

5° En agitant dans un flacon bouché émeri 10 cc. de $C Cl_4$ avec 7 cc. d'acide sulfurique additionné de 10 gouttes d'une solution de formol à 40 %, on ne doit pas

obtenir de coloration de l'acide sulfurique après une demi-heure : absence de matières organiques.

6° En mélangeant 20 cc. de C Cl_4 , 5 cc. de chloroforme et 0 gr. 10 de benzidine, laissés en contact dans un flacon émeri, à l'abri de la lumière, on ne doit pas constater, après 24 heures, un trouble ou une coloration jaune citron : absence d'oxychlorure de carbone.

PROCEDES DE FORMATION ET DE PREPARATION

Le Tétrachlorure de carbone est un composé organique qui dérive théoriquement de la substitution aux 4 atomes d'hydrogène, de 4 atomes de chlore dans la formule du méthane, d'où son synonyme : Tétrachlorométhane.

Le Tétrachlorure de carbone peut se préparer par plusieurs procédés :

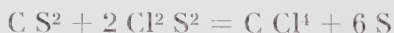
1° Tout d'abord il se produit lorsque l'on fait passer du chlore dans du chloroforme légèrement chauffé et exposé au soleil :



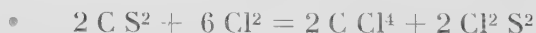
2° On l'obtient par l'action du chlore sur le sulfure de carbone à l'ébullition, en présence d'un catalyseur comme l'iode, les chlorures d'antimoine, d'aluminium ou de molybdène (AVOHEIM-MOUNEYRAT).



3° Décomposition en présence de limaille de fer, du sulfure de carbone par le chlorure de soufre (MULLER et DUBOIS).



4° On peut le préparer en faisant passer des vapeurs de chlore et de chlorure de soufre sur une colonne de coke chauffée au rouge (KOBHE-LIEB).



On obtient, par ces différents procédés, un produit brut qu'il faut laver à la soude, diluer, sécher et soumettre à la rectification, de manière qu'il réponde aux essais précédents (LEBEAU et COURTOIS).

PROPRIETES THERAPEUTIQUES

1° Le Tétrachlorure de carbone a des *propriétés parasitocides* qui le font employer contre les insectes et les lentes qu'il détruit en les imprégnant (JACQUOMET et GOUBEAU 1920).

2° Le Tétrachlorure de carbone est un *antiseptique* utilisé en dermatologie (pour les téguments et les plaies).

GOUBEAU recommande une solution de 3 gr. d'iode dans 100 cc. de C Cl_4 pour tamponner les fistules, les pyodermites, etc.

JACQUOMET le mélange au sulfure de carbone, qui devient ainsi un meilleur dissolvant du soufre, pour les affections avec hypersécrétion grasseuse, séborrhée grasse, eczéma séborrhéique, alopecie, etc.

A cet effet P. SERRE (Bordeaux) l'emploie dans les solutions soufrées (soufre en canon pulvérisé, sulfure de carbone, tétrachlorure de carbone) et VIGIER le fait entrer dans la composition du chlorosulfol (soufre précipité, sulfure de carbone, Tétrachlorure de carbone, essence de lavande). Il remplace avantageusement le xylol ou l'éther dans la séborrhée grasse.

3° Le Tétrachlorure de carbone est aussi un *antiseptique intestinal* que F. ELCHHOLTZ et R. WIGAUD ont signalé comme tel en 1931. Ces auteurs disent du Tétrachlorure de carbone, qu'il possède une action analogue au Trichlorocrésol « puissant antiseptique intestinal » dont l'effet stérilisant persiste pendant longtemps encore après l'arrêt de la médication. De plus, le Tétrachlorure de carbone, parallèlement à son action sur la flore intestinale, a la propriété d'augmenter la teneur du sang en hémoglobine et le nombre des globules rouges.

4° CAZENEUVE et MOREL le disent « doué de *propriétés anesthésiques* que l'on gagne à ne pas utiliser à cause de sa toxicité très supérieure à celle du chloroforme ». On doit d'ailleurs éviter de respirer ses vapeurs (WEITZ).

VERTUS ANTHELMINTIQUES

C'est le savant américain W. C. HALL qui, en 1921, eut le grand mérite d'attirer l'attention sur les propriétés anthelmintiques de ce produit.

En 1923, FULLEBORN publie un ouvrage documenté où il le recommande contre l'ankylostomiase.

En 1926, DUMAS fait une communication à la Société de pathologie exotique (12 octobre) où il dit du Tétrachlorure qu'il permet la déparasitation intestinale complète et que son administration n'a donné que de bons résultats sans aucun accident.

En 1928, MOLLOW le conseille fortement contre les vers intestinaux et plus particulièrement contre les ankylostomes.

En 1931, MARCATHUR constate que ce produit « agit remarquablement sur tous les nématodes et exerce sur les oxyures une action très puissante. »

Ainsi donc, cinq auteurs de pays différents constatent les effets heureux de ce produit dans l'Helminthiase et engagent vivement le corps médical à l'utiliser dans un grand nombre de cas.

Observations favorables. — Il est vrai que les observations favorables sont multiples et c'est sur elles que ces auteurs s'appuient :

a) En effet, en ce qui concerne l'ankylostomiase, FULLEBORN le recommande vivement en ayant soin de demander une pureté chimique absolue, contre les risques d'intoxication hépatique.

MOLLOW obtient, en 1928, des résultats tellement satisfaisants contre l'ankylostomiase, qu'il s'autorise, bien qu'il ne s'agisse que de deux cas, à en faire part.

« J'ai pu essayer ce produit, écrit-il, sur deux malades atteints d'ankylostomiase et trois de Trichocéphalose... Les deux cas d'ankylostomiase concernant deux ouvriers bulgares qui furent infectés dans une mine de cuivre de Cuba. Dans les deux cas, les malades présentèrent des symptômes caractéristiques ; au début : affection cutanée, puis peu à peu une anémie qui gagne du terrain et amaigrissement. A leur entrée en Bulgarie, ils se rendirent à l'hôpital de Lowetsch pour

y être traités ; l'examen de leurs selles permit de diagnostiquer qu'ils étaient atteints d'ankylostomiase. Les vermifuges qui furent employés (Fougère, Thymol) ne donnèrent aucun résultat, et c'est ainsi que sur ma demande, pour continuer à être traités, ils furent emmenés dans ma clinique. A leur examen d'entrée chez moi, on trouva une anémie assez prononcée : l'éosinophilie présentait un certain caractère de gravité et une présence presque constante d'œufs d'ankylostomes dans les selles. Chez l'un, les selles étaient plutôt liquides, tandis que l'autre était plutôt constipé, bien que chez ce dernier, il y eut alternance entre l'état de constipation et l'état liquide des selles. De la recherche quotidienne d'œufs dans les matières fécales, il résultait que plus l'état des selles était liquide, plus le nombre d'œufs était grand.

« Après l'emploi de la médication conseillée par FULLEBORN comme au début, nous ne disposions pas de Tétrachlorure de carbone pur, nous avons essayé sans résultats d'autres anthelmintiques...

« Dès que le remède fut à notre disposition, nous l'avons administré en capsules gélatineuses par dose de 6 grammes soit 10 capsules de 0 gr. 6, l'estomac étant à jeun et sans prescrire de purge ultérieure. Le remède lui-même, d'un goût de chloroforme assez agréable, fut pris facilement par les malades qui prétendirent avoir ressenti une impression de chaleur dans le ventre ; après 5 à 6 heures, il y eut quelques selles liquides assez glaireuses dans lesquelles les ankylostomes pullulaient (absence de Necator). Dans l'un des cas, nous en trouvâmes 242, dans l'autre 161, femelles et mâles. Aucun trouble n'apparut, les malades éprouvaient une sensation de bien-être.

« Les analyses ultérieures des selles ne décelèrent aucun œuf d'ankylostome, à la suite de quoi, les sujets quittèrent la clinique, guéris...

« Bien que mon champ d'expérience soit très restreint, il me paraît que les essais tentés jusqu'à ce jour, avec le Tétrachlorure de carbone comme anthelmintique, m'autorisent pleinement à le recommander comme vermifuge idéal contre l'ankylostome. »

Cette action énergique est justement appréciée du corps médical puisque dans les observations cliniques que LAROUSSE CHAHED rapporte dans sa thèse sur l'« Ankylostomiase en Tunisie », le traitement au Tétrachlorure de carbone s'avère excellent.

En effet, nous rapportons ici une série d'observations où les malades ont été traités par ce remède et où l'on n'a eu qu'à se féliciter d'une pareille thérapeutique.

OBSERVATION I

Le malade Mohamed n° 5066, âgé de 36 ans, originaire de Beni-Khaled (Cap Bon) est entré à l'H.E.C. le 23/10/31....

A l'examen, on est surtout frappé par le degré intense de l'anémie chez notre malade. Son facies est blanc terreux, les muqueuses sont décolorées. Les régions sous-unguéales sont évagées. Le malade qui a une taille de 1 m. 78 ne pèse plus que 53 kgs 500.

.....
Antécédents. —A été géophage dans son enfance.... L'examen des selles a été fait à l'Institut Pasteur de Tunis et on a trouvé de nombreux œufs d'ankylostomes.

Traitement pour l'ankylostomiase : 1^{er} *traitement* à l'huile de chénopode.... L'examen des selles a été fait 4 jours après ce traitement. On retrouve encore dans les selles des œufs d'ankylostomes. 2^e *traitement* : une semaine après le premier, au Tétrachlorure de carbone. Purgation la veille au sulfate de Magnésie. Le lendemain administration de 3 ovules contenant 1 cc. de Tétrachlorure de carbone chacun ; ces ovules sont administrées à une heure d'intervalle. Deux heures après l'ingestion du dernier ovule, administration de 40 gr. de sulfate de Magnésie.

Les examens des selles, 4 jours et 10 jours après le traitement, ne révèlent pas la présence d'œufs d'ankylostomes. Le dixième jour, malgré l'absence d'œufs d'ankylostomes, on recommence le même traitement au Tétrachlorure de carbone. Pendant les 20 jours qui suivent ce dernier traitement, on fait 3 examens de selles qui sont restés négatifs.

Le 11 avril, le malade revient au service.... On en profite pour refaire un nouvel examen des selles qui était positif. Le malade nous conte qu'il a repris depuis, son métier de jardinier. Il s'agit dans ce cas, à coup sûr, d'une réinfection.

Nouveau traitement au Tétrachlorure de carbone. Au bout de 15 jours, on fait deux examens de selles qui sont restés négatifs. Le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATION III

Le malade Ahmed, n° 439, âgé de 43 ans, originaire de Tozeur, entre à l'H.E.C. le 23/3/32....

Antécédents. —A été géophage dans l'enfance...

A l'examen, on est en présence d'un malade qui a une pâleur intense. Son anémie remonterait à quatre ans. Les conjonctives sont décolorées, léger oedème malléolaire....

Devant notre triade symptomatique, souffle, absence de splénomégalie, et anémie, on fait le diagnostic d'ankylostomiase qui a été confirmé par un examen de laboratoire. On a trouvé la présence d'ankylostomes, de trichomonas et de Kystes coli....

On a ensuite fait deux traitements consécutifs au Tétrachlorure de carbone, à 10 jours d'intervalle. Deux examens des selles ont été faits et sont restés négatifs.

OBSERVATION IV

Le malade Mohamed, n° 1071, âgé de 18 ans, originaire de Hammam-el-Ghezaz (Kelibia, Cap Bon), cultivateur, entre à l'H.E.C. le 23/3/32.

....Il est pâle, son anémie serait antérieure à son affection pulmonaire.... Chaque hiver, ses membres inférieurs enflaient, ils désenflaient en été.

A l'examen, anémie très marquée....

Antécédents. — A été géophage dans l'enfance....

La présence de notre triade symptomatique nous fait penser à l'ankylostomiase. L'examen des selles est positif. Présence d'ankylostomes et de trichomonas....

Traitement au Tétrachlorure de carbone, deux fois de suite à dix jours d'intervalle. Deux examens de selles ont été faits ensuite à huit jours d'intervalle et sont restés négatifs. Le malade n'a pas eu le moindre trouble après l'ingestion du Tétrachlorure de carbone.

OBSERVATION V

Le malade Ali, n° 503, âgé de 43 ans, originaire de Nafta, ouvrier agricole, entre à l'H.E.C., le 1/4/32....

A l'examen : les articulations avaient une apparence normale.... Elles ne sont pas douloureuses au toucher, mais dès qu'on essaie de les mobiliser, le malade pousse des cris... Cœur : souffle systolique doux qu'on perçoit à la pointe. Il ne se propage pas vers l'aisselle.

Etat général : Anémie avec légère décoloration des conjonctives. Elle remonterait à son enfance. A cette époque, il avait des troubles gastro-intestinaux....

Devant cette anémie, le petit souffle et l'absence de rate, on recherche les ankylostomes dans les selles. L'examen a été positif....

On fait une administration au Tétrachlorure de carbone. Le malade, sentant une amélioration, demande à sortir sans nous donner le temps de faire un nouvel examen des selles.

OBSERVATION VI

Le malade Tahar, n° 516, âgé de 25 ans, ouvrier agricole, originaire de Nafta, entre à l'H.E.C. le 4/4/32....

Etat général : Anémie assez prononcée. Conjonctives pâles. A l'examen, on trouve un abdomen souple, légère douleur épigastrique, à la palpation profonde....

Antécédents. —A été géophage. A travaillé pieds nus dans la boue. L'examen des selles a montré l'existence d'œufs d'ankylostomes, ascaris, trichocéphales, trichomonas et lamblias....

Deux traitements au Tétrachlorure de carbone à 10 jours d'intervalle. Deux examens des selles négatifs après.

OBSERVATION VIII

Le malade Ahmed, n° 4239, originaire de Nafta, entre à l'H.E.C. le 15 mai 1932, pour anémie très prononcée dont l'apparition remonte à quatre ans.

Antécédents. — Géophage dans l'enfance....

Examen : Anémie marquée....

Devant la triade symptomatique, on recherche les ankylostomes dans les selles. L'examen de laboratoire révèle la présence d'œufs d'ankylostomes, de trichocéphales et d'ascaris.

Traitement : On administre à deux reprises et à dix jours d'intervalle du Tétrachlorure de carbone.... Le malade quitte le service, légèrement recoloré et après deux examens des selles négatifs à huit jours d'intervalle.

OBSERVATION X

Le malade Khemaïs, n° 1063, âgé de 32 ans, originaire de Benzél-bou-Telfa, entre à l'H.E.C. le 20/6/32....

A l'examen, on est en présence d'un malade pâle très anémique, avec un faciès bouffi, léger oedème malléolaire. Abdomen souple hyperesthésique....

Selles : présence d'œufs d'ankylostomes, ascaris, trichomonas.... Un seul traitement au Tétrachlorure de carbone a été fait. L'examen des selles, huit jours après, était négatif.

OBSERVATION XI

Le malade Souayeb, n° 720, âgé de 27 ans, originaire d'Akouda, entre à l'H.E.C. le 9/7/32....

Antécédents. —A été géophage dans l'enfance....

A l'examen, on est en présence d'un malade pâle, très anémié, les muqueuses sont décolorées....

L'examen des selles a montré l'existence d'œufs d'ankylostomes. La numération globulaire montrait une forte éosinophilie. On fait deux traitements au Tétrachlorure de carbone à 10 jours d'intervalle et le malade quitte le service après deux examens négatifs à huit jours d'intervalle.

Observations défavorables. — Comme on le voit, ces observations sont toutes favorables au Tétrachlorure de carbone, car il n'est question que du produit chimiquement pur. Mais tandis que certains auteurs sont très réservés au sujet de l'emploi de ce remède, d'autres ne l'autorisent qu'après un minimum de précautions.

BEAUSSIER rapportant une observation où le Tétrachlorure de carbone provoqua une hémorragie méningée chez un artério-scléreux hypertendu, conclut que les accidents de graves intoxications ne paraissent survenir que chez des individus antérieurement tarés chez lesquels les complications sont commandées par l'aggravation des lésions organiques *préexistantes* et insiste sur le fait que ce qui constitue le danger du Tétrachlorure de carbone, c'est l'état pathologique préexistant.

C'est pourquoi, lorsque les circonstances ne permettent pas un examen approfondi du malade, certains

praticiens renoncent à prescrire ce remède dans le traitement de l'ankylostomiase. C'est le cas de MM. CHAIGNEAU et CHANZY qui, voulant stériliser les porteurs de germes des troupes coloniales de couleur, recherchèrent dans l'arsenal thérapeutique du service de santé quels étaient les remèdes les plus actifs pour expulser, dans le plus bref délai, les œufs d'ankylostomes. Ils écartèrent systématiquement de leur choix le Tétrachlorure de carbone « en raison de son manquement quelque peu dangereux. »

Sans doute, ces auteurs avaient-ils pris connaissance des considérations de PHELPS et HU concernant deux cas de mort provoqués par ce produit.

— *Le premier cas* est celui d'une fillette de 5 ans et demi qui avait pris 1 cc. de $C\ Cl^4$ et une heure après du $SO^4\ MG$. Elle mourut en deux jours après avoir présenté de l'agitation, du délire, des vomissements bilieux et des convulsions. A l'examen des organes, on trouva comme seule lésion des foyers de nécrose au centre des lobules hépatiques.

— *Le second cas* concerne un homme de 46 ans qui absorba 3 cc. de Tétrachlorure de carbone dans une solution de 15 grs de sulfate de magnésie. Il mourut au bout de quarante heures. Outre la nécrose du foie, on trouva dans les glandes surrénales des cellules nécrosées dans la portion interne de la zone fasciculée et de la zone réticulaire.

Les deux sujets étaient atteints de paludisme.

A ces deux cas de mort enregistrés par PHELPS et HU, il y a lieu d'ajouter ceux recueillis par BAIS qui, après avoir pratiqué dans une plantation à Deli (Sumatra), environ 15.000 traitements par le $C\ Cl^4$ (3 cc.) sans accidents sérieux et avec des résultats basés sur le nombre de vers présents chez les ouvriers supérieurs à ceux qu'il avait obtenus par l'huile de chenopodium, a vu trois cas d'intoxication fatale.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme japonaise qui mourut dans le coma deux jours après le traitement. L'autopsie montra une dégénérescence grasseuse et une désagrégation des cellules du foie ; quelques cylindres et dégénérescence grasseuse des tubes contournés des reins, ictère prononcé.

Le deuxième cas fut observé chez une femme japonaise syphilitique qui reçut 3 cc. de C Cl⁴ et le jour suivant 0.45 de néosalvarsan par voie intra-veineuse. L'autopsie montra une forte dégénérescence graisseuse du foie avec nécrose centrale des ilots. Légère infiltration periportale lymphocytaire. Dégénérescence graisseuse et hyaline des tubes contournés des reins, albuminurie, cylindres, quelques glomérules hyalins. Dégénérescence graisseuse du cœur.

Le troisième cas était celui d'un Japonais qui, d'après lui, aurait eu de la fièvre, mais dont la température était normale quand il entra à l'hôpital. 3 cc. de C Cl⁴ : fièvre 39°. Après deux jours température normale. Le 3^e jour : ictère ; le 4^e : ictère plus intense, coma, symptômes méningés ; le 5^e jour : broncho-pneumonie double ; mort le 6^e jour. A l'autopsie, broncho-pneumonie double, foie jaune, trouble avec dégénérescence graisseuse, nécrose centrale des ilots, hypertrophie du tissu conjonctif. Pas de dégénérescence des reins. Pas de méningite.

Dans les discussions de ces accidents, BAIS croit pouvoir exclure des impuretés du C Cl⁴. Il pense qu'on pourrait diminuer la dose jusqu'à 2 cc. ou même moins sans trop influencer le résultat curatif.

D'autre part, si S. LAMBERT signale qu'il a traité :

1° 150.000 porteurs sans une seule mort ;

2° plus de 100.000 porteurs sans une seule mort et avec peu de signes d'intolérances ;

3° plus de 46.000 porteurs sans une seule mort ni signes d'intolérance.

C. LANE fait remarquer qu'à cet enthousiasme il faut opposer les décès de Backie en Rhodésie :

1		
—	Ziga-Bey	29-492
200		
3		
—	Nag	28-179
289		
2		
—	Stranle, Chinois.....	23-479
400		

Baros	21-582
15.000	

et surtout il y a lieu d'objecter la récente tragédie d'Assam où une campagne a dû être interrompue. Ce traitement généralisé de Tétrachlorure de carbone a été un désastre qu'il convient de ne pas méconnaître.

Le Tétrachlorure de carbone exerce donc une action spéciale sur l'organisme.

Dans les cas d'intoxication légère par ce produit, on observe de la céphalée, de la toux, des tremblements, des vertiges et de la narcose plus ou moins profonde.

Dans les cas de grave intoxication, le Tétrachlorure de carbone agit sur le système nerveux comme poison cérébrospinal, sur les reins et le foie pour déterminer un ictère grave, mortel.

Le Tétrachlorure de carbone est absorbé par les villosités intestinales, le pouls diminue, la circulation s'affaiblit peu à peu et la victime meurt dans un état comateux. L'autopsie montre des lésions hépato-rénales où s'est fixée une certaine quantité du produit.

C'est pourquoi les recherches du toxique doivent surtout porter sur le foie et les reins, ces organes exhalant l'odeur chloroformée caractéristique, ainsi que sur le cerveau qui est gravement atteint (le Tétrachlorure de carbone, dans la classification de RABUTEAU, prendrait place parmi les poisons cérébro-spinaux).

L'intoxication par cette substance est du même type que celle produite par le chloroforme. En effet, outre les symptômes précédents qui sont identiques lors de l'ingestion de ces deux substances, il faut noter encore, dans les cas d'intoxication, une augmentation de la guanidine ou des bases analogues dans le sang, en même temps qu'une grave hypoglycémie.

TRAITEMENT DES ACCIDENTS TOXIQUES

1° D'expériences biologiques pratiquées sur des chiens soumis à un régime pauvre en calcium après avoir ingéré du Tétrachlorure de carbone, il résulte que les symptômes toxiques graves furent supprimés dans un très bref délai par un traitement calcique approprié.

A. S. MINOT explique l'action du calcium comme étant un stimulant de la glycogénolyse du foie.

De plus, J. SIGWALD préconise pour le traitement des accidents hypoglycémiques, trois termes :

- a) Apport de glucides sous toutes les formes ;
- b) Injection d'adrénaline ;
- c) Thérapeutiques adjuvantes.

a) *Apport de glucides sous toutes les formes.* — Pour les faibles accidents de l'hypoglycémie, il convient de faire absorber quelques morceaux de sucre. On peut aussi utiliser certains aliments hydrocarbonés tels que le jus d'orange, le pain et les pommes de terre, bien que l'action du sucre soit beaucoup plus rapide.

Lorsque les accidents sont plus sérieux, il convient d'administrer le sucre sous forme de sirop et même de faire ingérer au malade du glucose directement assimilable, à une dose variant suivant la gravité des accidents de vingt à quarante grammes.

Lorsque les manifestations hypoglycémiques revêtent un caractère exceptionnellement grave, il faut utiliser le sérum glucosé isotonique en injections intramusculaires ou en goutte à goutte rectal. Il faut parfois injecter le glucose en solution concentrée à 30 % par voie intraveineuse. Cette médication donne les meilleurs résultats.

SIGWALD signale qu'on a parfois utilisé la voie intracardiaque en ayant recours à une sonde œsophagienne afin d'atteindre l'estomac.

b) *Injection d'adrénaline.* — Lorsque le malade se trouve dans un état comateux et que cet état ne disparaît pas après l'injection de glucose, il faut renouveler l'apport de glucides et donner de l'adrénaline.

Ce produit ne doit être administré que lorsque le praticien se trouve en présence d'un cas très sérieux. Il en injecte alors un milligramme renouvelable par voie sous cutanée, par voie buccale, mais exceptionnellement par voie intraveineuse.

Cette injection n'a d'action qu'autant que le malade chez qui elle est faite, possède encore une réserve glycémique. Si cette condition n'est pas remplie, cette action n'est que transitoire.

c) *Thérapeutiques adjuvantes.* — Il faut compter comme moyens accessoires :

l'injection de caféine ;

l'injection de chlorure de calcium, qui améliore les contractures musculaires et diminue ainsi les convulsions ;

l'absorption préventive de lactate de calcium, qui empêche l'apparition de convulsions.

En outre, il est recommandé de laisser reposer le malade, de le préserver du froid et de lui donner de temps à autre, des toni-cardiaques, à faible dose.

Il s'agit là du traitement curatif que les praticiens avertis n'ont pas à administrer aux sujets qu'ils traitent, s'ils ont la prudence de donner des sels de chaux en abondance pendant une ou deux semaines avant la cure anthelmintique.

CONDITIONS D'EMPLOI ET POSOLOGIE

Il ressort de notre documentation que le Tétrachlorure de carbone est nettement efficace contre l'*ankylostomiase*.

DUMAS, publiant en 1920 huit observations, note que tous les examens de selles pratiqués après le traitement au Tétrachlorure de carbone sont négatifs.

Dans les cas de Trichocéphalose, ce remède ne donne pas de résultats, d'après FULLEBORN et MOLLOW. Ce dernier écrit : « Nous avons essayé la médication dans 3 cas de trichocéphalose, mais sans résultats. » et en conclusion, il ajoute : « Ce remède est vraisemblablement inefficace contre les trichocéphales. »

Par contre, dans deux observations rapportées par LAROUSSE CHAHED, nous voyons que l'examen des selles fait ressortir la présence d'œufs de trichocéphales et qu'à la suite des traitements au Tétrachlorure de carbone, les examens postérieurs furent négatifs. D'autre part, DUMAS, s'appuyant sur six observations écrit que ce remède « a donné d'excellents résultats. »

En ce qui concerne les *oxyures*, MARCATHUR affirme que cette médication exerce sur eux une action très

puissante. Il rejoint, dans cette affirmation, MOLLOW pour qui le Tétrachlorure de carbone « paraît très actif dans les cas d'oxyurose ». Ce n'est pas l'avis de HALL et SCHILLINGER d'après lesquels ce remède « employé contre les oxyures n'a pas donné de résultats probants. »

Vis-à-vis des *ascaris*, « les résultats obtenus sont inconstants : dans un assez grand nombre de cas, le Tétrachlorure de carbone s'est montré entre nos mains inefficace. » (DUMAS).

Pour MARCATHUR, au contraire, « ce produit agit remarquablement sur tous les Nématodes », ce qui confirme une observation de MOLLOW qui, à la suite d'un traitement au tétrachlorure de carbone, « trouva 3 *ascaris*. »

Comme on le voit, les auteurs ne sont d'accord que pour constater l'efficacité de ce produit contre l'ankylostomiase. Ils diffèrent d'avis sur son action dans la trichocéphalose, l'oxyurose et l'ascaridiose.

Cela est dû, sans nul doute, à l'anarchie qui règne dans les conditions d'emploi et dans la posologie.

C'est pourquoi aujourd'hui, les praticiens s'accordent pour réclamer des laboratoires un produit d'une pureté parfaite, et pour prescrire le remède sous forme de capsules gélatinisées.

Il est recommandé de ne pas dépasser 3 à 4 cc. chez l'adulte (Ch. JOYEUX).

On administrera aux adultes, suivant leur constitution, 3 à 4 capsules — dosées à 1 gr. 20 — le matin à jeun, l'une après l'autre, avec une gorgée d'eau. Dès que ces capsules sont avalées, il est recommandé de faire prendre au sujet une cuillerée à café de sulfate de magnésie dans 250 cc. d'eau.

Pour les femmes et les personnes âgées, 2 à 3 capsules — dosées à 1 gr. 20 — sont suffisantes pour atteindre le résultat cherché.

Pour les enfants âgés de moins de 10 ans, on emploie des capsules — dosées à 0 gr. 60.

D'une manière générale, on applique ces doses :

1 an : 1 capsule à 0 gr. 60.

2 à 3 ans : 2 capsules à 0 gr. 60.

4 à 5 ans : 2 à 3 capsules à 0 gr. 60.

6 à 7 ans : 3 capsules à 0 gr. 60.

8 à 9 ans : 4 capsules à 0 gr. 60.

10 ans : 4 à 5 capsules à 0 gr. 60.

A partir de 11 ans, on peut, sans crainte, utiliser les capsules pour adultes (2 capsules).

DUMAS qui, au cours de ses observations, s'en est tenu
« à la dose-type de 3 cc. »... n'a jamais constaté la
« moindre nausée » chez le sujet.

CHAPITRE IV

LES PYRETHRINES

LE CHRYSANTHEMUM CINERARIAEFOLIUM OU PYRETHRE DE DALMATIE

Caractères. — Les Pyrèthres appartiennent à la famille des composées. Il faut distinguer le Pyrèthre d'Afrique : *Anthemis* ou *Anacyclus Pyrethrum* des Pyrèthres dit « insecticides ».

On trouve dans le commerce trois variétés de Pyrèthres dit « insecticides » :

1° *Le Pyrèthre de Dalmatie*, le plus apprécié qui est constitué par les capitules du *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev) ou *Tanacetum cinerariaefolium* (C. H. SCHULTZ) et qui croît dans le Monténégro, la Dalmatie, l'Herzégovine et les îles du Guarnero (Istrie), jusqu'à une altitude de 1.000 mètres environ.

2° *Le Pyrèthre du Monténégro*, fourni par la même espèce, qui croît abondamment à l'état sauvage dans cette région.

3° *Le Pyrèthre du Caucase et du Nord de la Perse* qui est un mélange de capitules du *Chrysanthemum carneum* et du *Chrysanthemum roseum*, qui poussent jusqu'à 2.000 mètres d'altitude.

Le Pyrèthre de Dalmatie se présente sous trois aspects :

a) La variété à *fleurs non épanouies* est formée de capitules d'un diamètre moyen de 5 ^{mm} avec un petit pédoncule de teinte brunâtre. Les bractées vert jaunâtres sont comprimées ; les demi-fleurons formés de pétales grisâtres recouvrent les fleurons qui sont ainsi dissimulés à la vue.

b) La variété à *fleurs demi-épanouies* possède des pédoncules dix fois plus longs que ceux de la variété précédente, et des bractées de couleur grisâtre. Les demi-fleurons laissent apercevoir les fleurons.

c) La variété à *fleurs épanouies* est composée de capitules d'une longueur moyenne de 10^{mm}. Les manipulations et les transports qu'elle subit font que beaucoup de demi-fleurons et d'ovaires ont disparu.

C'est cette variété qui est la plus souvent falsifiée.

Pour le Professeur JULLET, « ces sortes commerciales ayant perdu beaucoup de leur valeur », il suffit de récolter dès que les champs sont en pleine floraison.

C'est aussi l'avis de CHEVALIER pour qui les dénominations commerciales précédentes doivent disparaître, vu l'avantage certain qu'il y a à extraire les pyrèthrine à partir des fleurs ouvertes.

Culture. — A l'origine, les pyrèthres croissaient abondamment et sans être l'objet d'aucune culture rationnelle, en Dalmatie, au Monténégro, dans certaines provinces du Caucase et de la Perse.

Les ressources qu'on pouvait en tirer n'échappèrent pas à FAES qui, ayant pu se procurer des graines de *Chrysanthemum cinerariaefolium*, entreprit en 1912 la culture de cette plante dans la région de Vand en Suisse. Il obtint de bons résultats : la culture se répandit et prospéra à telle enseigne que, dès le début de 1918, les plantations atteignaient le chiffre de 97 et comportaient 24.890 boutures.

C'est ainsi qu'au Plan-d'Essert-sur-Aigle s'étendant sur 304 m², il fut récolté, dans le courant de l'année 1917, près de 15 kilogs de fleurs séchées dont la valeur marchande, à cette époque, était de 2 fr. 50 le kilog., et près de 4 kilogs de graines valant, en 1918, 102 francs le kilog.

Ces résultats satisfaisants étaient dus à un plan méthodique et soigneusement exécuté. Les semis de pyrèthre se font en avril-mai ou en juillet-août, avec les graines qui viennent d'être récoltées. Le semis de printemps donne des plantes vigoureuses que l'on peut « planter à demeure » l'automne de la même année.

(HARLAY). Le semis gagne à être fait en lignes distantes de 20 cms ; on doit recouvrir de 1/2 cm de terre au maximum les graines que l'on paille avec du fumier frais ou des feuilles.

C'est faciliter la germination que de semer après la pluie, et que d'arroser légèrement au coucher du soleil. On voit apparaître les plantes vers le milieu de la troisième semaine. On maintient la propreté du terrain par des binages superficiels. Aussi peut-on songer à faire la plantation définitive avec des plans vigoureux obtenus en suivant les données précédentes.

On peut planter de la sorte le pyrèthre « dans tous les terrains, pauvres, calcaires, caillouteux, arides ; car il ne redoute ni la chaleur, ni les grands froids ; il ne craint que l'humidité persistante qui fait pourrir les racines et le tue. Il pousse même dans des terrains contenant peu de chaux, mais dans ce cas, il ne prospère pas et meurt au bout de quelques années tandis qu'en terrain propice, il peut durer en place plus de dix ans. » (CHEVALIER).

C'est pourquoi, d'après FAES, il faut choisir les terrains chauds, caillouteux, bien exposés au midi.

On espace les lignes de 60 centimètres et les plants de 50 centimètres. Il faut garder le dixième des plants pour les remplacements et il est bon d'arroser 3 ou 4 fois pour faciliter la repousse. Au printemps, il faut pratiquer des fossoyages superficiels, et en été, de nombreux ratissages, en prenant garde de ne pas arroser. Lorsqu'on a terminé avec la cuillette des fleurs, on coupe les pédoncules à la faucille.

Le rendement devient plus important lors de la deuxième année de plantation, où les fleurs apparaissent fin mai, début de juin. C'est une semaine plus tard que l'on choisit une « journée sèche et ensoleillée » pour faire toute la récolte.

FAES a constaté qu'un homme peut cueillir en moyenne 4.800 fleurs à l'heure, soit le rendement d'environ 50 plantes. Dès qu'elles sont cueillies, les fleurs sont étendues à l'ombre en couches peu épaisses. Il s'agit là d'une première floraison, mais il y en a une

seconde plus irrégulière qui a eu lieu du 15 août au 15 octobre environ.

Pour obtenir des graines propres à augmenter les plantations, il est nécessaire de cueillir les fleurs complètement épanouies et séchées jusque vers le 15 juillet, époque à laquelle les graines mûres tombent facilement. Dès que l'on cueille les fleurs possédant ces graines, on les place à l'ombre sur des claies disposées à cet effet.

A. JUILLET attire l'attention sur le problème de la récolte des capitules : « La cueillette des capitules n'est réalisable que dans les pays où la main-d'œuvre est abondante et peu coûteuse ». Elle est encore pratiquée en Yougoslavie (Dalmatie, Monténégro) et sur quelques points en Espagne. Ce procédé est très onéreux.... Pour séparer les capitules de leurs pédoncules, après la récolte des tiges-fleurs, on a décrit l'emploi d'un peigne grossier (J. DAVEAU) ou d'un coupe-racine (A. JUILLET).

« Un battage mécanique assez rapide des tiges-fleurs sèches, suivi d'un criblage ou d'un vannage, permet lui aussi une séparation des pédoncules et des capitules en raison de la plus grande fragilité des capitules. Ces derniers sont ainsi brisés et transformés en une poudre grossière, souillée de débris de feuilles. Mais cette technique exige un outillage spécial et elle présente des inconvénients appréciables ; le produit ne peut être obtenu qu'en usine et pour des usages très spéciaux.

« Le plus puissant producteur mondial de chrysanthème insecticide est actuellement le Japon. Or, les pyrèthres japonais ne sont constitués que par des capitules....

« La récolte des capitules y est faite uniquement en coupant d'abord au ras du sol, à la faucille, les pédoncules fleuris, les « tiges-fleurs », et en séparant, aussitôt après, les capitules à l'aide d'un peigne. Ce peigne est constitué par 23 dents longues de 180 m_m cylindriques de 8 m_m de diamètre, à pointes taillées en trois longues facettes sur 50 m_m . Sur la partie cylindrique, la distance entre les dents est de 3 m_m , ce qui entraîne

pour les pointes, un écartement de 11 $\frac{m}{m}$. La longueur totale du peigne est de 261 $\frac{m}{m}$. Les dents sont fixées sur un fer plat, de 8 à 10 $\frac{m}{m}$ d'épaisseur sur 300 $\frac{m}{m}$ de longueur. Ce fer est percé de deux trous aux extrémités pour assurer sa fixation sur un chevalet.... Les deux pieds avant du chevalet sont réunis aux pieds arrière par deux fortes charnières qui facilitent le transport et le montage de l'appareil.... Une toile cirée est tendue comme un tablier sur les pieds avant pour recueillir les capitules sectionnés et les diriger dans une corbeille ou dans une caisse où ils s'entassent... Le mode d'emploi est des plus simples :

« Le chevalet armé de son peigne est dressé au bord du champ sur une bâche qui recueillera les capitules projetés sur les côtés du peigne. Un faucheur coupe à la faucille les touffes d'inflorescence, un enfant les réunit aussitôt en petites bottes et, *sans déplacer les axes floraux*, les passe à un porteur qui les présente à l'ouvrier chargé du fonctionnement du peigne. Cet ouvrier engage la botte de fleurs entre les dents du peigne et appuyant fortement du pied sur la planche posée sur les traverses, il tire à deux mains, par secousses rapides, sur les pédoncules. Pris entre les dents ou entre les bords tranchants des pointes, les capitules sont sectionnés au ras de leur point d'insertion sur les pédoncules et roulent sur le tablier. Les pédoncules sont alors entassés par côté.

« L'opération ne présente aucune difficulté et l'habileté du coupeur est rapidement acquise.... Les capitules ne sont ni brisés, ni déchirés ; leur section sur les pédoncules a toujours lieu au ras du receptacle et elle est très nette....

« Le rendement est des plus intéressants : un peigne suffit à compléter le travail effectué par un faucheur, à la condition de discipliner le ramassage, le transport et la présentation des gerbes à l'ouvrier travaillant au peigne, et à la condition aussi de maintenir un voisinage constant entre le peigne et le faucheur.

« Des essais effectués à maintes reprises, me permettent d'estimer à une moyenne de 30 kgs de capitules frais et de 60, 70 kgs de tiges, les quantités de chrysan-

thème insecticide préparées en une heure par une équipe de deux hommes aidés de deux enfants, soit une récolte de 220 à 250 kgs de capitules frais et 500 à 600 kgs de tiges par journée de huit heures (représentant 50 à 55 kgs de capitules secs et 200 à 240 kgs de tiges sèches).

« Or, dix femmes habiles cueillent difficilement 500 kgs de capitules frais par journée de dix et onze heures, et encore est-il nécessaire de faucher et de ramasser ensuite les tiges laissées sur pied. »

Et JUILLET conclut que l'emploi du peigne japonais, s'il ne peut « solutionner le problème de la récolte des capitules », peut tout au moins « améliorer considérablement les possibilités des producteurs de chrysanthème insecticide ». Cet auteur recommande donc cet instrument de travail afin de réduire au minimum les frais de main-d'œuvre.

Rendement. — D'après CHEVALIER, si « le terrain est moyen et les conditions climatiques satisfaisantes, chaque pied produira de 30 à 50 fleurs.

« Suivant le terrain, sa fertilité, l'âge et la vitalité de la plantation, la floraison des années ultérieures variera considérablement. Les pieds de trois ans fournissent normalement en terrain moyen léger, 200 à 500 capitules ; dans les terrains très secs et caillouteux, de 100 à 150 ; dans les terrains fertiles, de 500 à 1.000. M. MIÈGE au Maroc, a pu constater jusqu'à 2.000 capitules sur un même pied, et cela non exceptionnellement.

« On conçoit qu'avec ces variations, les auteurs ne soient pas d'accord sur l'importance des récoltes, d'autant que les quantités calculées par hectare sont également fonction du nombre de plants. En France, on plante d'ordinaire à la densité de 25.000 à 35.000 plants à l'hectare ; en Dalmatie et au Japon, à celle de 100.000 à 110.000.

« Pour fixer les idées sur la production en fleurs et en tiges-fleurs d'une plantation, on peut admettre que, normalement, 100 capitules pèsent, à l'état sec environ 12 grs, et que les tiges-fleurs commerciales renferment de 25 à 35 % de fleurs....

« Nous pouvons citer, par exemple, une exploitation près de Saint-Rémy de Provence, qui, sur 3 hectares d'un seul tenant, plantée à une densité de 25.000 plants à l'hectare, a donné la deuxième année une récolte de 27.000 kgs de tiges-fleurs, soit 9.000 kgs à l'hectare.

« Il faut diviser les plantations en trois catégories bien distinctes suivant le terrain qu'elles occupent. Tout d'abord, on recommande, à juste titre, de planter le pyrèthre dans des terrains incultes et de peu de valeur où on ne fait actuellement rien ; dans les Alpilles, les garrigues du Languedoc, les aspres du Roussillon, les tranchées parefeux des forêts de Provence ; dans tous ces terrains très secs, les plantes donneront de 100 à 150 fleurs....

« D'autre part, comme culture intercalaire dans les plantations d'oliviers et d'amandiers dans tout le midi de la France, le pyrèthre donne de très bons résultats. On obtient facilement des plants qui fournissent plus de 250 fleurs ; dans ce cas, la densité à l'hectare est moindre car, le plus souvent, on plante seulement entre les arbres deux ou trois rangées espacées de 40 centimètres qui donnent rapidement une banquette serrée que l'on travaille à l'extérieur avec une bineuse à cheval : un sarclage entre les rangs n'étant nécessaire que pendant les deux premières années.

« Enfin, dans les anciennes terres à vignes et dans les terrains légers de peu de valeur, bien exposés, et convenablement travaillés avec l'apport de quelques engrais de temps à autre, comme l'a indiqué le professeur JUMELLE, on fera avec le pyrèthre une véritable culture industrielle qui, elle, pourra durer de longues années et sera très rémunératrice. »

Actuellement, on peut dire que les cultures de pyrèthre en France, en Algérie et au Maroc, d'une part, et celles du Japon, d'autre part, fournissent des plantes aussi actives que celles de Dalmatie.

HISTORIQUE DES ETUDES SUR LE PYRETHRE ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES

Les propriétés insecticides de la poudre de pyrèthre sont connues en France depuis un siècle, mais la drogue n'est importée régulièrement que vers 1850 ; sa valeur marchande étant fort élevée, elle était falsifiée avec les produits les plus divers.

En 1856, WILLEMOT se procura des graines du « *Chrysanthemum carneum* » et du « *Chrysanthemum roseum* » qu'il sema au mois de septembre. L'année suivante, NEUMANN s'intéressa à la culture et à la préparation de la poudre du « *Chrysanthemum carneum* ».

En 1876, JOUSSET de BELLESME met « sous les yeux de la Société de Biologie, des blattes placées depuis dix heures dans différentes poudres inertes, poudre de feuilles sèches, de bois, etc., et fait remarquer qu'elles ne présentent aucun phénomène morbide. Comparativement, il en présente d'autres, placées depuis une heure dans de la poudre de pyrèthre et qui sont déjà presque mortes. Elles offrent des phénomènes convulsifs très nets ».

Continuant son exposé, cet auteur dit avoir extrait de la poudre de pyrèthre, « un principe cristallisé qui serait un alcaloïde ».

ROTHER et TRAPP analysent la poudre de pyrèthre à la même époque (1876) et trouvent un glucoside et un acide pyrèthrotoxique en même temps qu'ils constatent que cette poudre possède des principes actifs que n'acquièrent ni la teinture alcoolique ni l'infusion aqueuse.

En 1887, VULPIUS et UNGER, en 1890, HIRSCHSOHN, SCHLAGDENHAUFFEN, REEB et THOMS, s'intéressent à la question.

En 1889, MARINO TUCCO découvre la phytostérine et, deux ans plus tard, la chrysanthémine à qui il attribue la constitution d'une bétaine pipéridinique, et qui se présente comme un sirop cristallisable obtenu dans une proportion de 175 grs environ par 100 kgs de fleurs, insoluble dans le benzène et l'éther, inactif sur

la lumière polarisée et manquant de toute activité physiologique.

En 1895, GENEBRAS de BOISSE signale la grande activité de l'extrait de poudre par l'huile de vaseline, et il recommande de se servir « d'un extrait pétrolique émulsionné de quatre fois son volume d'eau pour combattre les parasites des végétaux ».

En 1900, PERRIER obtient par distillation de feuilles vertes du *Chrysanthemum Japonicum*, 0,16 % d'une huile essentielle dont il constate les effets négatifs sur les insectes.

En 1908, N. H. COHEN étudie la phytostérine.

En 1912, FAES entreprend une culture rationnelle de la drogue afin d'expérimenter la poudre et de conclure sur ses diverses propriétés.

Deux ans plus tard, cet auteur la recommande pour détruire les insectes parasites de la vigne et se sert le premier d'un extrait de la poudre.

En 1922, JUILLET, en 1923, ROUCHER, JUILLET et JUMELLE, en 1924, MIÈGE, en 1925, CHARONNAT, publient des travaux dans lesquels ils font part des méthodes d'extraction des principes actifs et de leurs divers modes d'application.

En 1928, 1930, 1931, CHEVALIER porte un grand intérêt à cette question, et en 1930, JUILLET, en 1931, GAUDIN et CARRON et en 1932 Emile PERROT essayent de préciser plusieurs points de ce sujet.

Aujourd'hui, on reconnaît au *Chrysanthemum cinerariaefolium* :

1° *Des propriétés insecticides :*

a) C'est ainsi qu'on l'emploie en *pulvérisations* : on fait macérer la poudre de pyrèthre dans des hydrocarbures liquides, généralement du pétrole et, après filtration, on ajoute du salicylate de méthyle dans une proportion variant de 30 à 50 pour mille. Sous cette forme, il s'avère très efficace contre les mouches, moustiques, punaises, poux, puces, mites, blattes, etc.

Le pyrèthre peut donc jouer un rôle dans la prophylaxie de certaines infections parasitaires provoquées par les insectes piqueurs comme l'Anophèle, agent

transmetteur du paludisme, comme le pou, agent transmetteur du typhus exanthématique, ou comme le *Stegomyia*, agent transmetteur de la fièvre jaune.

On l'utilise sous forme de *savon* : en 1925, MM. JUILLET et DIACONO essayent de détruire le *Pediculus corporis* chez un groupe d'arabes et démontrent que les émulsions savonneuses de résine de pyrèthre de Dalmatie permettent de débarrasser ces individus des parasites dont ils sont couverts.

c) On se sert de *crèmes*. « La crème Vermostic protège les mains et la figure de la piqure des moustiques et des taons par une légère friction avec 50 cg. à 1 gr. et cette protection peut durer plusieurs heures » écrit PERROT qui ajoute : « Personnellement, en Syrie, j'ai pu me protéger la nuit à l'aide du Vermostic contre les phlébotomes »....

d) On fait des *applications* de la poudre contre la phthiriose, en l'associant à du Xylol, de l'huile de cade et de la terre d'infusoires.

2° Des propriétés antipsoriques :

LEMAIRE et GAUDIN ont montré que le Vermogal, produit à base de pyrèthrine, guérissait sans douleur et après quatre onctions, tout sujet atteint de la gale.

D'après CHEVALIER, on détruit « rapidement par l'emploi de lotions, frictions ou applications simples d'émulsions de pyrèthrine dans l'eau alcoolisée, les divers sarcoptes ».

3° Des propriétés anthelminthiques dues aux pyrèthrine qui sont les plus actifs des principes actifs du pyrèthre.

LES PRINCIPES ACTIFS DU PYRETHRE

Les principes actifs du pyrèthre appartiennent à deux classes de substances (JUILLET) :

1° Des corps à fonction acide, comme l'acide pyréthrotoxique découvert par SCHLAGDENHAUFFEN et REED en 1909 ; ces corps ont fait l'objet d'études de la part de DONNELL et KEENAN en 1920. Ils ont des propriétés toxiques vis-à-vis d'un grand nombre d'insectes.

2° *Des éthers-sels :*

Les éthers-sels perdent leurs propriétés insecticides, lorsqu'ils sont saponifiés par des solutions alcalines.

En 1905, SATO leur a donné le nom global de « *pyréthrol* » et en 1909, FUJITANI celui de « *pyréthrone* », réservant le nom de « *pyréthrol* » à un alcool inactif qu'il caractérise en même temps qu'un acide fusible à 164°.

STANDINGER et RUZICKA ont extrait la « *pyréthrone* » de FUJITANI en épuisant la poudre de fleurs de pyréthre par de l'éther de pétrole bouillant à basse température. Ils ont purifié cette substance en la traitant par du carbonate de potassium et du chlorure de calcium et pour 100 kgs de poudre, ils ont obtenu 470 grammes de pyréthrone ayant l'aspect d'une huile de couleur jaunâtre.

Si l'on distille la pyréthrone sous une pression de 12 ^{mm} on obtient entre 150 et 160°, une huile essentielle inactive.

Si l'on fait varier la pression en effectuant la distillation sous 1/40° de millimètre, 60 % de la pyréthrone distillent et la fraction comprise entre 128 et 130° est surtout formée d'un mélange des deux pyréthrines.

Pour séparer ces pyréthrines l'une de l'autre, on est obligé de passer par des semi-carbazones qui sont elles-mêmes mélangées. La première correspond à l'éther de la pyréthrolone (alcool cétonique) et de l'acide chrysanthème-monocarbonique (*pyréthrine I*) (1) et l'autre à l'éther de la pyréthrolone et de l'acide chrysanthème-méthyl-dicarbonique (*pyréthrine II*).

STANDINGER et RUZICKA ont essayé de faire des pyréthrines synthétiques, mais étant donnée la très grande sensibilité des réactions, l'activité de ces substances est considérablement influencée par les variations les plus minimes tant dans la portion alcoolique que dans la portion acide des produits obtenus. Aussi, ne peut-on pas songer, actuellement, à remplacer les pyréthrines naturelles par les pyréthrines synthétiques.

(1) Le mot « *Pyréthrine* » choisi par STANDINGER et RUZICKA fait double emploi avec celui donné par PARISEL à une substance extraite de la racine de l'*Anacyclus Pyrethrum D. D.*

LES PRINCIPES VERMICIDES : LES PYRETHRINES

Les pyréthrinés logent spécialement dans l'ovaire de la fleur. Les tiges en renferment 7 fois moins.

Le rendement calculé par Emile PERROT correspond aux chiffres suivants : 100 kgs de poudre insecticide donnent 470 grs de pyréthroné contenant 180 grs de *pyréthrine I* et 135 grs, de *pyréthrine II*, soit au total 315 grs de pyréthrine par 100 kgs de fleurs.

Pour CHEVALIER « on doit extraire 2 gr. 50 à 3 grs de pyréthrinés par kilogramme de fleurs ; parfois, on arrive jusqu'à 5 grs ». De grandes différences peuvent provenir du mode d'extraction. C'est ainsi que RUZICKA a constaté que dans un de ses essais, il n'obtenait que la moitié du rendement habituel en huile brute active.

Aujourd'hui, afin d'avoir le maximum de substance, on utilise en plus des fleurs de pyrèthre, les tiges que l'on broye et auxquelles on fait subir le même traitement qu'aux sommités fleuries.

Extraction. — On ne peut extraire les pyréthrinés que par formation de semi-carbazone. Mais le dosage pondéral des semi-carbazones ne donne pas de résultat quantitatif. « La semi-carbazone cristallisée n'est pas homogène, mais consiste en un mélange de deux substances qui n'ont aucune action insecticide. On peut extraire de ce mélange l'une des deux semi-carbazones à peu près pure, mais avec de grandes pertes. » (RUZICKA, p. 180, cité par CHEVALIER).

En outre, la pyréthrolone contenue dans une préparation n'indique pas d'une manière précise son pouvoir toxique, car il est nécessaire que cet alcool cétonique soit éthérifié par l'acide chrysanthémique-monocarbo- nique et l'acide chrysanthémique-méthyl-dicarbonique pour être actif. On ne peut employer l'alcool pour l'extraction à cause de la décomposition partielle de l'extrait par la chaleur.

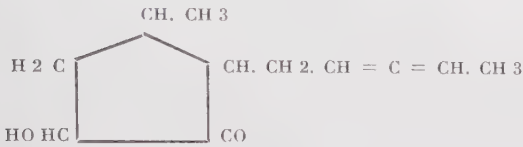
STANDINGER et RUZICKA écrivent à ce sujet : « Les composés alcooliques contenus dans les pyréthrinés sont chassés par l'alcool méthylique ou l'alcool éthyli-

FORMULES DE CONSTITUTION (1)

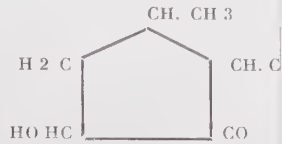
PYRETHROLONE (Alcool cétonique)

On peut la représenter par l'un des deux schémas suivants, une fois sur l'emplacement des deux doubles liaisons.

FORMULE I



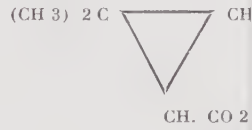
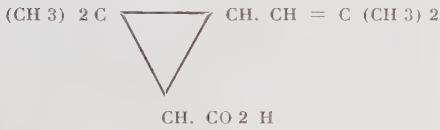
FORMULE II



LES ACIDES CHRYSANTHEME CARBONIQUES

L'acide chrysanthème monocarbonique

L'éther monométhylé chrysanthème



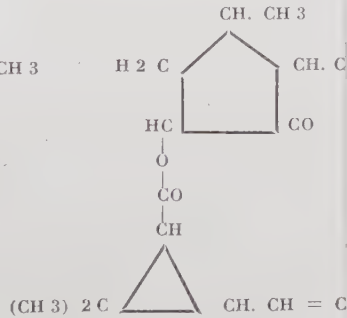
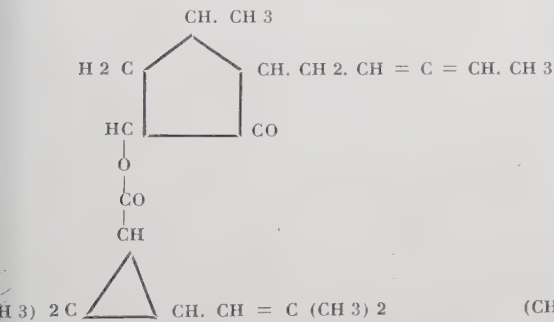
LES PYRETHRINES

Pyréthrine I

(Ether pyréthrolone chrysanthème monocarbonique)

Pyréthrine II

(Ether pyréthrolone chrysanthème diméthylé)



(1) LEBEAU et COURTOIS : Traité de Pharmacie Chimique. Tome II, son et C^{te}, éditeurs, 1929.

que et ces éthers méthylique et éthylique des acides chrysanthémiques sont de peu d'activité, sinon totalement inactifs. »

FAES a essayé de faire l'extraction au moyen de dérivés chlorés organiques (diéline, triéline, etc.). Le résultat n'a pas été satisfaisant. Or, comme « l'activité d'une préparation ne dépend pas seulement de la matière employée, mais de la façon dont elle est traitée, et cette activité ne pouvant être dosée chimiquement, doit forcément l'être en recherchant le pouvoir toxique sur des animaux de laboratoire ou sur des insectes. » (GAUDIN et CARRON).

Dosage de l'activité. — C'est bien l'avis de O. GAUDIN et B. CARRON, qui, trouvant que « les méthodes proposées jusqu'ici pour apprécier l'action des anthelminthiques sont insuffisantes et d'une application très incertaine », portent leur choix sur « les essais sur la musculature des Helminthes qui leur semblent beaucoup plus probants. »

Voulant étudier l'action des pyréthrines *in vitro*, ils utilisent la méthode de TOSCANO RICO dont voici le principe : « On prélève un segment d'*Ascaris* ou de *Tænia* de préférence le segment céphalique, qui est le plus mobile. La couche musculaire ainsi isolée est maintenue dans le liquide de RINGER à la température de 38° et reliée à un appareil qui enregistre les contractions. Ce dispositif permet de constater directement l'action, sur la musculature, de l'anthelminthique que l'on mélange au liquide. »

O. GAUDIN et B. CARRON opèrent d'abord « avec des *Ascaris lumbricoides* prélevés à l'abattoir dans l'intestin de porcs récemment tués. Les vers sont introduits aussitôt dans une bouteille Thermos contenant du liquide de DUNGER à 38° (chlorure de sodium 10, carbonate de sodium 1, eau distillée 1000) et rapportés au laboratoire.

« Les segments céphaliques, maintenus dans un thermostat contenant du liquide de RINGER à 38°, et reliés à l'appareil enregistreur, sont doués de contractions très régulières qui, plusieurs fois, se sont prolongées sans affaiblissement pendant plus de trente heures.

« En ajoutant alors une émulsion de pyréthrine dans le liquide de l'éprouvette jaugée qui contient le fragment d'*Ascaris*, nous avons observé, pour une dose convenable, une baisse immédiate du tonus musculaire, suivie bientôt d'une diminution progressive de l'amplitude et de la fréquence des contractions. Si la concentration est assez forte, ces phénomènes s'accroissent peu à peu et la paralysie complète survient au bout d'un temps plus ou moins long. »

Ces auteurs publient un tracé montrant l'action d'une émulsion de pyréthrine à 1/5.000 sur l'*Ascaris lumbricoides* du porc chez qui ils constatèrent l'arrêt complet de mouvements au bout de vingt minutes.

Ayant employé la même technique pour le tania du porc (*Macraconthorhyncus hirudinaceus*) avec une émulsion de pyréthrine à 1/7.500, ils constatèrent la production d'une « courte période d'excitation précédant la paralysie des muscles. »

Après avoir remarqué « que l'action des pyréthrine est nettement proportionnelle aux quantités mises en jeu et qu'une même dose, sur un même organe, après lavage et repos, provoque des phénomènes d'une égale intensité », ils espèrent que « ces expériences pourront devenir assez précises pour permettre de comparer avec exactitude sur un même fragment d'helminthe, l'action de plusieurs substances », et trouvent qu'il serait très utile pour les pyréthrine de « rechercher la technique d'un dosage physiologique d'anthelminthique par comparaison avec une solution type », ainsi pourrait-on déterminer leur pouvoir toxique autrement que par leur dosage chimique « actuellement très incertain. »

En effet, le nombre élevé des méthodes de dosage basées sur les propriétés chimiques des pyréthrine, indique à lui seul les difficultés inhérentes à ces substances.

On distingue deux groupes de procédés :

1° Les procédés basés sur le dosage des acides chrysanthémiques.

2° Les procédés basés sur le dosage de la pyréthrolone.

1. *Pour doser les acides chrysanthémiques*, plusieurs auteurs STANDINGER et RUZICKA, STANDINGER et HARDER, TATTERSFIELD et HOBSON, ainsi que DESHUSSES, ont attaché leur nom à une méthode. Les procédés qu'ils utilisent sont tous basés :

- a) Sur la saponification d'un extrait de pyrèthre ;
- b) Sur l'entraînement par la vapeur de l'acide chrysanthémique mono-carbonique ;
- c) Sur l'extraction de l'acide chrysanthémique méthyl-di-carbonique par l'éther sulfurique ;
- d) Sur des opérations de purification, en titrant les acides I et II par une solution de potasse N/50.

Les méthodes employées par ces auteurs diffèrent l'une de l'autre par des détails de manipulation ou des détails de température, mais elles répondent toutes au schéma précédent, et aucune n'est satisfaisante en raison de leur manque de rigueur scientifique.

2. *Pour doser l'alcool-cétone*, certains auteurs : STANDINGER et RUZICKA, STANDINGER et HARDER, TATTERSFIELD, ainsi que VEIBEL, transforment la semi-carbazide de la pyréthrolone en semi-carbazone qu'ils purifient et qu'ils titrent par la méthode de FLEURY et LEVALTIER.

D'autres auteurs comme GNADINGER et CORL mettent à profit les propriétés réductrices de l'alcool-cétone sur la liqueur de FEHLING, propriétés que MARTIN et TATTERSFIELD utilisent en se servant d'une solution type de ferricyanure de potassium, et que d'autres expérimentateurs emploient en utilisant la réduction de l'acide picrique (méthode colorimétrique de MESTREZAT et BENEDICT modifiée).

Bien que RIPERT ait signalé la présence de méthyl pyréthrolone à l'état libre dans les extraits de pyrèthre, présence qui, d'après lui fausserait par excès les résultats des dosages par réduction et des dosages par la semi-carbazone, Emile PERROT écrit que les expériences répétées au laboratoire par ses élèves, « ont montré que les méthodes par réduction de TATTERSFIELD et de GNADINGER donnaient des résultats très constants sur le même produit. »

Ce n'est pas l'avis des services techniques du Ministère de l'Agriculture des Etats-Unis qui concluent

après avoir étudié les divers procédés de dosage des pyréthrinés, qu'aucun de ces procédés ne constitue une méthode donnant des résultats certains.

D'ailleurs, ces dosages chimiques ne présentent qu'un intérêt relatif, car les qualités insecticides et anthelmintiques des pyréthrinés n'appartiennent en aucune façon à leurs constituants (pyréthrolone et acides I et II). Or, ce qui importe au praticien autant qu'à l'homme de laboratoire, c'est l'activité anti-parasiticide. S'il y avait quelque concordance entre ces dosages et cette activité, il y aurait intérêt à parfaire ces méthodes ; cette concordance n'existant pas, les procédés de dosage chimique des pyréthrinés ne constituent qu'un luxe que s'offrent des chimistes distingués.

C'est pourquoi, avant le récent dosage de GAUDIN et CARRON, plusieurs auteurs se sont aussi appliqués à trouver des procédés de dosages physiologiques sûrs et pratiques. C'est ainsi que TATTERSFIELD pulvérisa une certaine quantité de poudre de pyrèthre sur des pucerons. Pour le même objet, CHEVALIER proposa au « Congrès pour la lutte contre les ennemis des cultures » en juin 1926, un essai sur la grenouille, dont WILLAUME ne fut pas partisan, en raison des réactions très variables de ces animaux selon les conditions extérieures.

CHEVALIER et MERCIER essayèrent « d'utiliser une méthode consistant dans l'examen de poissons plongés dans de l'eau contenant en solution ou émulsion les produits anthelmintiques. » Ils constatèrent que des épinoches « présentaient rapidement des phénomènes toxiques, se traduisant par de la perte d'équilibre, de l'incoordination motrice, des phénomènes convulsifs, des troubles respiratoires, de la paralysie et la mort... Par comparaison, on trouve que les pyréthrinés sont pour les vers environ 50 fois plus actives que l'extrait éthéré de fougère mâle du Codex ». Pour ces auteurs, « cette méthode paraît être d'une sensibilité trop considérable pour que l'on puisse l'employer dans la pratique. »

Tandis que STRAUB et YAGUI proposent les lombrics comme sujets d'expérimentation pour mesurer l'acti-

vité des pyréthrine, pour RIGAL c'est l'intestin du lapin qui doit fournir une bonne méthode physiologique de dosage de ces substances.

M^{lle} Jeanne LÉVY détermine cette activité par des injections successives de dilutions différentes à des groupes composés au minimum de dix poissons (*Tinca tinca*, de novembre à avril, et *Carissius auratus*, d'avril à novembre). Utilisant les courbes de mortalité, elle détermine l'activité cherchée par rapport à l'activité de l'étalon.

GAUDIN et CARRON se servent du même principe (c'est la méthode de LOPEZ-LOMBA consistant à maintenir les épinoches dans des solutions de substances toxiques et à mesurer le temps de la mort), et reprennent ainsi l'expérience de M^{lle} Jeanne LÉVY.

De tous ces efforts, il semble bien que l'on puisse conclure qu'il convient de multiplier les essais et rechercher sur le plus grand nombre d'animaux variés l'action toxique de ces substances — action, que devant la faiblesse des procédés chimiques, seules les méthodes physiologiques sont en mesure de fixer.

ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE DES PYRETHRINES

L'action des pyréthrine diffère selon qu'il s'agit d'animaux à sang froid (isotherme) ou d'animaux à sang chaud (homéotherme). Chez les premiers, ces substances provoquent la mort à des doses infinitésimales, par injection sous cutanée ou par imprégnation cutanée. Chez les seconds, elles ne déterminent de trouble que si elles sont absorbées par la voie intraveineuse à fortes doses.

En 1909, FUJITANI, et en 1919, YAMOTO, signalèrent que les principes du pyrèthre se comportent comme de poisons neuro-musculaires.

J. CHEVALIER a publié en 1930 sur cette activité, une belle étude d'où nous détachons les passages essentiels :

« STANDINGER et RUZICKA, dans leurs nombreux essais d'extraction et de synthèse partielle des pyréthrine, ont mis en évidence un fait important qui con-

ditionne toute l'action pharmacodynamique des pyréthrinés : la labilité extrême des pyréthrinés par saponification et la diminution considérable d'activité de leurs produits de dédoublement. »

Cette saponification avec mise en liberté de l'alcool cétonique, qui se fait le plus souvent à l'état cristallin (pyréthrone de FUJITANI), se produit par l'action prolongée de la chaleur, par l'action des alcools (méthylique et éthylique), des alcalis même faibles et dilués, mais en outre, CHEVALIER a reconnu que cette saponification se produisait également au contact du sang des homéothermes, des tissus vivants, des sécrétions gastro-intestinales, et de leurs diastases, etc.

C'est uniquement à cette saponification qu'il faut attribuer la disparition de la toxicité des pyréthrinés chez les homéothermes ; cette saponification, au contact des tissus vivants, est, en outre, très sensiblement influencée dans tous les cas par la température, et c'est ainsi que CHEVALIER et DANTONY ont montré que les chenilles de cochyli intoxiquées par une émulsion de pyréthrinés « ne présentaient que des symptômes d'intoxication grave, non suivis de la mort, lorsqu'elles étaient transportées dans une étuve à 36°, tandis que les témoins mouraient tous par paralysie, laissés à l'air libre à une température de 16° environ. »

Après avoir constaté que chez les mammifères, on n'obtient la mort de l'animal qu'à la suite d'injection intra-veineuse de doses élevées de pyréthrinés administrées en une fois », CHEVALIER fait, avec MERCIER, des essais sur le cobaye qui est « peu sensible » et chez le chien chez qui, « pour avoir des accidents, il faut utiliser la voie intra-veineuse ». Puis CHEVALIER injecte « une émulsion aqueuse de pyréthrinés dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une grenouille du poids moyen de 30 gr. ». Cette injection « de 2 dixièmes et demi de milligramme détermine chez elle rapidement de l'agitation avec mouvements et sauts incoordonnés ; on observe ensuite des secousses fibrillaires dans les extrémités postérieures, puis des secousses tétaniques avec rigidité (comme avec la strychnine) mais moins prononcées et moins persistantes, puis de la paralysie...

Les tracés musculaires se rapprochent beaucoup de ceux que l'on obtient à la suite de l'intoxication de la grenouille avec la vératrine et même, dans certains cas, ils pourraient être confondus. »

En effet, on constate une augmentation très nette de la contraction musculaire et une décontraction très lente, phénomènes dus, d'après CHEVALIER et RIPERT à une augmentation de la chronaxie musculaire.

PROPRIETES ANTHELMINTIQUES DES PYRETHRINES

Les propriétés anthelmintiques du pyrèthre sont connues depuis le siècle dernier puisque G. SCHIPULINSKY signale, en 1854, que la poudre de pyrèthre est employée contre les oxyures dans le Caucase, et NOODT, en 1858, indique que des lavements d'infusions de pyrèthre provoquent l'expulsion d'ascaris.

COQUILLET, cité par CHEVALIER, rapporte qu'un tænia fut rejeté après l'absorption de teinture alcoolique de pyrèthre.

S'autorisant de ces précédents, CHEVALIER étudie l'action de la drogue sur des *Ascaris lumbricoides* du porc : « l'ascaris se tortille, se met en spirale... puis les mouvements diminuent, s'arrêtent, l'animal paraît dur et rigide, quelquefois droit, d'autres fois enroulé sur lui-même ; seules les extrémités présentent de légers mouvements qui persistent longtemps. » Il a également opéré sur des intestins de chiens parasités par des tænia divers et il a pu constater que « dès le premier contact avec une solution diluée de pyrèthrine, les parasites étaient animés de mouvements et que la tête se détachait de la paroi. Ces mouvements assez étendus durent pendant un certain temps puis survient la paralysie et les animaux sont d'ordinaire expulsés morts. »

Cet auteur, poussant plus loin l'expérience, administre des pyrèthrines, soit par voie gastrique, soit sous forme de pilules, soit en solution dans de l'huile de vaseline, à des chiens parasités qui expulsent leurs vers quelques heures après.

CHEVALIER ajoute cette remarque intéressante : « même chez de très jeunes chiens, de fortes doses de pyréthrinés ont été ingérées sans aucun inconvénient ». L'absorption des pyréthrinés par la voie digestive chez les homéothermes est absolument inoffensive et se montre très efficace contre les différents helminthes.

C'est pourquoi CHEVALIER les a employées chez les adultes et chez les enfants et il a obtenu d'excellents résultats contre les ascaris, les ténias, les trichocéphales, les oxyures qui sont rejetés morts.

Toutefois, en ce qui concerne l'oxyure, il y a lieu d'observer que les pyréthrinés n'exerçant pas d'action sur les œufs des parasites, il est nécessaire de prescrire des cures successives, et d'employer une pommade ou un lavement à base de pyréthrine pour tuer les parasites qui se trouvent dans la marge de l'anús ou dans le rectum.

CONDITIONS D'EMPLOI DES PYRETHRINES ANTHELMINTIQUES

Les pyréthrinés se dédoublant facilement en produits inactifs, il a été nécessaire de rechercher le moyen le plus sûr de les conserver en excellent état, de même que l'on a cherché à obtenir le meilleur contact entre les helminthes et le produit au moment le plus opportun.

Pour obtenir les conditions d'efficacité optima de ces substances, J. CHEVALIER a employé les pyréthrinés « sous forme de *solution alcoolique* dosée qui, diluée dans l'eau, donne une émulsion facile à prendre aussi bien pour les enfants que pour les adultes ; pour ces derniers, nous avons fait préparer — écrit-il — des *perles enrobées* de façon à ce que la substance active ne puisse être mise en liberté seulement que dans l'intestin ». Cet auteur a recommandé aussi d'utiliser ces substances sous forme de solution huileuse, et c'est avec une solution de pyréthrinés dans l'huile de ricin que MM. A. URBAIN et G. GUILLOT, en 1931, obtinrent de bons résultats chez des chevaux parasités.

La même année, MM. ANGLADE, GAUDIN et M^{lle} AR-

CONY constatent que ces solutions donnent souvent des résultats incertains à cause de leur destruction dans le milieu digestif. En effet, les pyréthrinés tuent les helminthes « in vitro » mais « in vivo », elles sont saponifiées et de ce fait, rendues inefficaces par le sérum sanguin.

Or, l'action des sécrétions intestinales sur ces substances est identique à celle qu'exerce sur elles le sérum sanguin, il se produit donc une saponification des pyréthrinés antérieure à leur contact, intime avec les parasites.

STEVENEL qui écrivait : « les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants », remarqua vite cette inefficacité.

On délaissa donc les solutions huileuses ou alcooliques et on essaya d'inclure les pyréthrinés dans des capsules ou dans des « perles enrobées ». L'intérêt que présente ces capsules, c'est qu'elles doivent traverser la voie gastro-intestinale sans se rompre et ne libérer leur contenu que dans le duodénum « comme l'obus qui éclate à la distance calculée », selon l'expression imagée de HALL.

Cet auteur, avec TASKIN, en 1926, autopsia des animaux, et suivit, par radioscopie, le trajet effectué par les capsules : Il constata qu'elles faisaient un séjour dans l'estomac et qu'elles s'ouvraient dans l'intestin dans un délai trop court ou trop long.

Par ailleurs, il y a lieu d'attribuer un rôle important au comportement physiologique des organes que parasitent les helminthes.

Comme l'observent JOYEUX et BAER le fait qu'un anthelminthique arrive au contact des vers, sans avoir subi de transformations chimiques, ne suffit pas pour qu'il agisse efficacement ; il faut surtout que ce contact dure assez longtemps et soit assez étroit pour que les parasites ressentent ses effets toxiques.

C'est pourquoi, il y a intérêt à ne libérer les pyréthrinés que par fractions, notamment dans la lutte contre les oxyures, ces vers habitant toutes les parties de l'intestin.

Les efforts de MM. ANGLADE, GAUDIN et M^{lle} ARCONY, ont justement porté sur cet objet.

Ils ont expérimenté un granulé spécialement kératinisé renfermant 2 pour 1.000 de pyréthrine. De la sorte, l'action vermifuge de ces substances se manifeste à tous les niveaux du tube digestif. Les pyréthrine protégées contre toute altération conservent par conséquent toutes leurs qualités anthelminthiques. On a suivi de très près, à l'aide de nombreuses radiographies, l'action lente et sûre de ces granulés, et l'on a pu ainsi obtenir d'excellents résultats cliniques.

Devant le succès de cette thérapeutique, la médecine vétérinaire a utilisé un produit s'inspirant de ces données et les « meilleurs résultats ont été obtenus contre les parasites des chiens, des chats et des chevaux. Contre le parasitisme des ruminants, ce médicament s'est révélé extrêmement efficace... »

PERROT observe en outre, « d'excellents résultats dans le parasitisme du mouton ». Il écrit : « Des essais que je fais effectuer par MM. O. GAUDIN et RONDEAU du NÔYER ont permis déjà de réduire de 60 % à 0 la mortalité d'un troupeau qui, depuis 5 ans, était périodiquement décimé par des épidémies de strongylose gastro-intestinale... Des essais comparatifs ont été effectués sur le même troupeau à l'aide d'huile pyréthrinée administrée par voie buccale, mais les résultats obtenus ont été incomparablement meilleurs avec la forme de granulés kératinisés. La protection des pyréthrine contre l'action des sucs digestifs est donc une chose indispensable. »

POSOLOGIE

Les pyréthrine doivent être données aux enfants sous forme de solution alcoolique dosée, qui, diluée dans l'eau, donne une émulsion facile à prendre. (WIKI, CHEVALIER).

Pour les adultes, il est préférable de prescrire des *perles glutineuses* (CHEVALIER, WIKI).

Les doses sont de 10 milligrammes par jour pendant trois jours consécutifs chez les enfants, et de 20 milli-

grammes par jour pendant trois jours consécutifs chez les adultes.

Il ne s'agit là que de données d'ordre général puisque dans les cas d'oxyurose les pyréthrine n'ayant pas d'action sur les œufs des parasites, il convient « de prescrire des cures successives » d'abord pendant plusieurs jours, consécutifs, puis à intervalles de dix jours. »

Quant aux oxyures qui sont descendus à l'anus, on peut les tuer en employant une pommade de 1/100.000 ou un lavement d'eau bouillie froide contenant quelques gouttes d'une solution alcoolique de pyréthrine.

En ce qui concerne le traitement du téniasis et de la trichocéphalose, il est nécessaire d'employer des doses plus fortes — 6 à 8 perles — en une fois à jeun, et faire précéder la cure d'une diète relative pour éviter l'encombrement des intestins.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes arrêtés à des conclusions d'ordre pratique et à des conclusions d'ordre général.

Conclusions d'ordre pratique

L'ESSENCE DE CHENOPODE

1° L'essence de *Chenopodium anthelminticum* est l'un des plus puissants parasitocides intestinaux.

2° La dose maxima est 3 cc. par traitement.

3° Le remède doit être administré sous forme de capsules de gélatine, dure ou sèche, de fabrication aussi récente que possible.

4° Son action constante et d'une administration facile, s'exerce fortement contre l'ascaris et l'ankylostome.

5° Il n'y a pas lieu de soumettre le malade à un régime spécial préalable, de diète ni de purge qui, au contraire, sont nettement contre-indiquées. Par contre, il est nécessaire d'observer la diète pendant le traitement.

6° La purge adéquate est — sans contredit — le sulfate de magnésie.

7° En aucun cas, on ne doit renouveler le traitement sans attendre un minimum de dix jours.

8° Contre indications : faiblesse de l'ouïe. — Affections cardiaques.

LE TETRACHLORURE DE CARBONE

1° Le Tétrachlorure de Carbone chimiquement pur est un anthelmintique énergique.

2° La dose à administrer est de 3 cc. pour les adultes.

3° Le remède doit être prescrit sous forme de capsules gélatinisées.

4° Il exerce une action manifestement spécifique sur les ankylostomes. Il agit aussi sur les oxyures, les ascaris et les trichocéphales.

5° Il y a intérêt pour le malade à absorber des sels de chaux pendant une ou deux semaines avant la cure anthelminthique et à éviter toute ingestion d'alcool et d'aliments gras avant la prise du médicament et le jour du traitement.

6° On doit utiliser comme purge le sulfate de magnésic.

7° Les contre-indications sont les affections hépatiques et l'alcoolisme chronique.

Il y a lieu de noter que les auteurs les plus récents tendent à préférer le Tétrachloréthylène au Tétrachlorure de Carbone.

LES PYRETHRINES

1° Les Pyréthrine, d'une innocuité absolue pour l'homme, constituent un médicament de choix pour traiter diverses helminthiases.

2° La dose est de 10 milligrammes pendant 3 jours chez les enfants et de 20 milligrammes pendant 3 jours chez les adultes.

Contre le ténia et le trichocéphale il faut augmenter ces doses.

3° On administre ce remède sous forme de solution alcoolique aux enfants et sous forme de perles glutineuses aux adultes.

4° Leur action s'exerce efficacement contre les ascaris, les ténias, les trichocéphales, et les oxyures.

5° La cure doit être précédée d'une diète relative.

6° La purgation à employer doit être légère.

Conclusions d'ordre général

« La science rationnelle fondée sur un déterminisme nécessaire ne doit jamais répudier un fait exact et bien observé, mais par le même principe, elle ne saurait s'embarrasser de ces faits recueillis sans précision n'offrant aucune signification et qu'on fait servir d'arme à double tranchant pour appuyer ou infirmer les opinions les plus diverses. En un mot, la science repousse *l'indéterminé*. »

Claude BERNARD,

(Introduction à l'étude de la médecine expérimentale).

INCERTITUDE DU CONTROLE CHIMIQUE DE CES SUBSTANCES

De l'étude de ces substances, il résulte que :

a) *l'essence de chénopode* est un médicament qui renferme un principe anthelmintique, *l'ascaridol* en quantité variable ;

b) *le tétrachlorure de carbone* est un médicament chimiquement défini, mais que l'on n'obtient pas toujours parfaitement pur ;

c) *les pyréthrinés* sont des médicaments qui, bien que chimiquement définis, sont peu stables.

Aussi les procédés de contrôle chimique employés pour apprécier la valeur thérapeutique de ces anthelmintiques sont-ils très incertains.

NECESSITE D'UN CONTROLE PHYSIOLOGIQUE

Il apparaît donc qu'il y a intérêt à pouvoir apprécier à sa juste valeur cette activité par d'autres procédés que ceux qui relèvent du seul domaine chimique.

Ce vœu mis en pratique, réussirait pleinement à donner des remèdes d'une grande pureté et d'une valeur constamment semblable à elle-même : ainsi

obtiendrait-on une standardisation à l'intérieur d'un même pays, standardisation qui, dépassant les limites du cadre national s'étendrait à tous les états qu'animerait le même désir de compter sur une thérapeutique rationnelle.

En effet, le résultat le plus clair de ces procédés biologiques, bien que dépendant de la variabilité des sujets d'expérience provoquée par des causes extrinsèques et intrinsèques, repose tout entier sur la toxicité du produit, exprimée par la dose minima mortelle de ce produit, en un temps donné pour plusieurs sujets de la même espèce.

Aussi est-ce tout le problème que de déterminer cette dose en réalisant les conditions optima par l'utilisation du procédé « le plus commode, le plus rapide et le plus précis », et par la recherche minutieuse de l'espèce et du nombre des sujets réactifs animaux ; la nécessité s'imposant pour l'expérimentateur de triompher des variations individuelles des sujets.

H. PENAU appréciant toute la valeur de ces méthodes, énonce clairement les lois qu'il faut appliquer dans ce but et donne les directives qui lui paraissent devoir être mises en pratique dans toute étude pharmacologique sérieuse ; à fortiori doit-on les appliquer aux trois anthelminthiques ici étudiés.

De ces directives où l'auteur a essayé de mettre un peu de « logique française », nous retiendrons seulement le fait qu'elles doivent tendre à fournir un étalon stable préparé dans des conditions bien déterminées, étalon à l'aide duquel on comparera la substance à étudier.

L'idée, d'ailleurs, n'est pas nouvelle puisque c'est pour obtenir des étalons internationaux dans cette standardisation des techniques physiologiques que, sous l'égide de la Société des Nations, des Congrès internationaux se sont tenus à Edimbourg, à Genève et à Francfort sur le Mein, en 1923, en 1925 et en 1928. Mais s'il est vrai que ces Congrès ont porté leur attention, en ce qui concerne les anthelminthiques, sur les préparations de fougère mâle et sur l'essence de ché-

nopode, il convient de s'élever contre l'oubli regrettable dont furent l'objet le tétrachlorure de carbone et les pyréthrine, et d'exprimer le vœu que dans les prochaines Conférences internationales, les divers auteurs se mettent d'accord pour adopter telles méthodes biologiques qui leur paraîtront les plus propres à « repousser l'indéterminé. »



BIBLIOGRAPHIE

A

- M. S. ADAM. — La non-toxicité du calomel en présence du sel marin. — *Société de Thérapeutique*, rapporté par le *Bulletin général de Thérapeutique*, 1891, Octave Doin, édit., 8, place de l'Odéon, Paris, p. 264.
- ANGLADE, GAUDIN et M^{lle} ARCONY. — Sur quelques résultats cliniques de l'utilisation des Pyréthrinés dans le parasitisme intestinal et ses troubles secondaires. — *Bull. Académie Médéc.* 15 déc, 1931, p. 654-657.
- ARÈNE. — Un cas de roséole apr. santonine. — *Gazette des Praticiens*, 1^{er} mars 1924, n° 577.

B

- BALS. — Sur la valeur du Tétrachlorure de carbone dans la lutte contre l'ankylostomiase sur une grande échelle et sur la toxicité de ce remède. — *Bull. Inst. Pasteur*, t. XXII, n° 15, 16 novembre 1924, p. 638.
- BARRAUD G. — De l'emploi de quelques anthelminthiques récents. — *Gazette médicale de France*, n° 14, 15 juillet 1932.
- BAYER. — « Empoisonnement par l'extrait de fougère mâle ». — *Prager Médical Wochens*, rapporté par *Bulletin général de Thérapeutique*, 1891. Octave Doin, édit., 8, place de l'Odéon, Paris, p. 61.
- M. BEAUSSIER. — *Les Intoxications par le tétrachlorure de carbone dans l'industrie*. — Thèse pour le doctorat en médecine, Bosc et Rion, édit., Lyon, 1933.
- BENYAMINE. — *L'ankylostomiase en Afrique du Nord*. — Thèse pour le doctorat en Médecine, Alger 1934. — Imprimerie Heintz frères, 17, boulevard Malakoff, Oran, 1934.

- BÉRAUD. — Emploi de l'écorce fraîche de racine du grenadier indigène. — *Archives de médecine*, rapporté p. 310-311 par *Répertoire du Progrès Médical*, 3, rue de l'Ecole de Médecine, Paris, 1844.
- BIDEGARRAY. — « *Etude statistique et critique du parasitisme intestinal* ». — Thèse pour le doctorat en Médecine, Paris 1927, Librairie Lac, 26, rue Monsieur le Prince.
- BOUGAULT. — « La nouvelle pharmacopée des Etats-Unis ». — *Journal de pharmacie et de chimie*, tome XV, n° 3, 1^{er} février 1917, page 83.
- BOUQUET. — « Le pétrole contre les parasites intestinaux ». — *Monde Médical*, 15 sept. 1926.
- C. V. BORDEIANU. — « Dosage du Thymol ». — *Z. anal. chem.* 1933, p. 91, 321, 425.
- BRAUN Oscar. — *Medizin Klinik* 1921, n° 8.
- BRUÈRE. — Applications thérapeutiques chimiques et biochimiques des Phtaléïnes, des sulfones-Phtaléïnes et de leurs dérivés halogénés. — *Archives de Médecine et de Pharmacie Militaires*, p. 290 et suivantes, 1928.
- BRUMPT. — Précis de Parasitologie. — Masson, édit., Paris, 1928.
- BRUNING. — « L'essence d'ansérine vermifuge de Baltimore et son emploi ». — *Dtsch, med, Woschr*, 1907, n° 11, d'après Bull. Schimmel, oct. 1907, p. 17.
- BUISART. — *Bull. et Mem. soc. chirurg.*, Paris XVII, p. 202, 1924.
- BUSQUET. — « La Filicine, sa substitution à l'extrait éthéré de fougère mâle ». — *Paris Médical*, 4 décembre 1926.

C

- CAZENEUVE et MOREL. — « Chimie organique ». — Librairie J. B. Baillière et fils, 19, rue de Hautefeuille, 1922, p. 101.
- CHAIGNEAU et CHANZY. — Contribution à l'Etude du traitement de l'ankylostomiase en milieu militaire ». — *Archives, Médecine et Phie militaires*, tome XCII, avril 1930, p. 525.
- CHANTRIOT. — « Un nouveau traitement du parasitisme intestinal ». — *Bulletin Société de Thérapeutique*, juin 1933.

- CHEINISSE. — « Les précautions à prendre dans l'emploi de l'huile de chenopodium ». -- *Presse Médicale*, 1^{er} mars 1924.
- CHEVALIER. -- « Un nouveau anthelminthique ». -- *Presse Médicale*, 32, année 1928, page 567.
- CHEVALIER. — « Le pyrèthre : Activité pharmaco-dynamique et thérapeutique ». -- *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1930, vol. 37, p. 154-165.
- CHEVALIER. — « Action anthelminthique des pyréthrinés, hémisynthétiques du *Chrysanthemum cinerariaefolium*. -- *Société de Thérapeutique*, 9 mai 1928.
- CHEVALIER. — « Recherches pharmacologiques et thérapeutiques sur les pyréthrinés. -- Séance du 13 janvier 1932, *Société de Thérapeutique, Journal Pharmacie et Chimie*, 8^e série, tome XV n° 9, 1^{er} mai 1932, p. 487.
- Codex Medicamentarius Gallicus*. -- Masson et C^{ie}, édit., 120, boulevard Saint-Germain, Paris 1927.
- N. H. COHEN. — « Notiz Uber das lupeol ». -- *Archiv. der Pharm.*, 1908, 246, p. 520-522.
- J. COMBY. — « Hygiène des Enfants ». -- Vigot frères, édit., 23, rue de l'Ecole de Médecine, 1922.
- CORRE. — « Nouveau mode d'ingestion du Koussou », *Chimie*, 1877, tome 25, p. 199.
- COURBIL. — « *Essai de répartition géographique des Helminthiases humaines dans l'empire colonial français* ». Thèse pour le doctorat en Médecine, Paris 1929, Marcel Vigné, édit., 13, rue de l'Ecole de Médecine, Paris.
- H. COUTIÈRE. — « Le monde vivant », tome III, chapitre I. *Les Editions pittoresques*, boulevard de Magenta, 107, Paris X^e, 1928.
- CROUY. -- *Tanacetum vulgare*. -- Thèse Faculté de Paris, 1928.
- O. CRUZ. — Hypothèse sur la pathogénie de l'anémie dans l'ankylostomiase. -- Rôle prépondérant de la déficience du Fer dans l'organisme. -- *Brasil Médical*, 1932, vol. 46, p. 593.

D

- DAMASO de RIVAS. — *Amer, Journ. Trop. Med.* VII., 1927.
- C. DENIGES. — Précis de chimie analytique. — A. Maloine et fils, édit., 27, rue de l'Ecole de Médecine, Paris, 1920, p. 1009.

- DERRIEN et FONTES. — « *Chimie Biologique Médicale* ». — Librairie Baillière et fils, 19, rue Hautefeuille, Paris, 1931.
- DESCROZILLES. — « *Le Tænia chez les enfants* ». — *La Semaine Médicale*, rapporté par le *Bulletin général de Thérapeutique*, 1890, p. 182.
- DIACONO et JUILLET. — « Essai de destruction du « *Pediculus corporis* » par les émulsions savonneuses de résine de pyrèthre de Dalmatie. — *Bull. Sc. Pharmacol*, 1925, 32, p. 413-464.
- DISQUE. — *Med. Klinik*, 1921, n° 13.
- DOGNON. — *Précis de Physico-chimie Biologique et Médicale*, Masson, éditeur, Paris, 1929.
- DORVAULT. — « *L'Officine* ». — Vigot, éditeurs, Paris, 1933.
- DUMAS. — Le Tétrachlorure de carbone et la déparasitation intestinale. — *Société de Pathologie Exotique*, 12 oct. 1926.
- DURAND Gaston. — *Armée Médicale Pratique*, 1931.

E

- F. EICHOLTZ et R. WIGAUD. — Sur l'action des antiseptiques intestinaux. — *Arch. f. exp. Pathol. Pharmacol*, 1931, 159, 80, 92, d'après Sivadjian, *Bull. Société Chimie*, 1931, 50, 1057
- EMILY. — Parasites intestinaux chez les indigènes du Corps d'Armée Coloniale en France. — Traitement Prophylaxie. — *Bulletin Société Pathologie Exotique*, n° 9, 11 nov. 1926, p. 694.
- Emploi de l'Angéline comme vermifuge.* — *Journal de Chimie Médicale*, tome III, 3^e série. — Labé, place de l'Ecole de Médecine, n° 4, Paris, 1847, p. 206.
- Essais des produits chimiques employés en pharmacie.* — Imprimerie des Usines Chimiques Rhône, Poulenc, 1932.
- Ether sulfurique.* — Quelques considérations sur l'éther sulfurique comme traitement du Tænia. — M. F. *Journal de Pharmacie et de Chimie Médicale*, mars 1841, in *Répertoire du Progrès Médical*, 1842, p. 89, rue du Petit Lion, Saint-Sulpice, 9, Paris.

F

- H. FAES. — « Le Pyrèthre et sa culture ». — *Schw. Apoth. Z. tg.* L VI, 429, 1918. — Analyse par Vincent Harlay. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} octobre 1918, p. 213 et suivantes.
- O. FERNANDEZ et L. SOCIAS. — « Dosage de la santonine par la 2, 4, dinitrophenyl hydrazine ». — *Société de Pharmacie de Paris*, séance du 4 mai 1932, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8^e série, tome XVI, n° 2, 16 juillet 1932.
- FERRIER. — « Trois cas d'ankylostomiase en Algérie ». — *Archives de Parasitologie*, t. X, n° 1, 1906, p. 77.
- FLEURY et LEVALTIER. — Recherches sur le dosage de l'azote par la méthode de Kjeldal et ses modifications. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1924-30, p. 265-272.
- G. FLORENCE. — « La Thérapeutique moderne ». — Les Conférences internationales pour la standardisation biologique des médicaments, p. 189-190. — Librairie Armand Colin, 103, boulevard Saint-Michel, Paris, 1930.
- FONZES-DIACON. — « Toxicologie ». — A. Maloine et fils, édit., 27, rue de l'Ecole de Médecine, Paris, 1924.
- Formulaire pharmaceutique du Service de Santé de l'Armée.*
— Fascicule 1^{er} 1930, p. 315, 460, 382, 645, 647, 649, 651.
- FRANCKE. — *Medizin Klinik*, 1920, n° 29.
- FULLEBORN. — « Über Tetrachlorkohlenstoff als Antihelminthikum ». — *Archiv. für Schiffs, und Tropenhygiene*, 1923, H. 8, p. 283.
- FULPIUS. — « Un cas de tabagisme aigu à la suite d'un traitement anthelminthique ». — *Revue Médicale de la Suisse Romande*, octobre 1916.
- Ed. FUSTER. — « La lutte contre l'ankylostomiase en Allemagne. — *Presse Médicale*, 15 mars 1905, p. 161.

G

- GARIN, ROUSSET et GONTHIER. — « L'Ankylostomose ». — Masson, édit., Paris, 1932.

- GAUDIN et CARRON. — « Application de la méthode Lopez-Lomba au dosage physiologique des pyréthrinés ». — *Société de Thérapeutique*, séance du 8 mars 1933.
- GAUDIN et CARRON. — « Action des Pyréthrinés sur la musculature des helminthes ». — *Bull. des Sciences Pharmacologiques*, tome XXXVIII, 1931, p. 627.
- GAUDIN et LEMAIRE. — « Des Pyréthrinés dans le traitement de la gale ». — *Bull. Société Thérap.* 1931, 36, p. 220.
- GENÉBRIAS de BOISSE. — « The Active principle of Dalmation Insect Flowers. *Phar, jour*, 1895 (2) p. 367.
- GÉRARD. — « Etude sur les poudres de prêtre et leurs origines botaniques ». — Séance du 5 octobre 1898. — Société de Pharmacie de Paris. — *Jour. Société Chimie*, 1898, 6^e série, tome 8, p. 383.
- E. GÉRARD. — « Précis de Pharmacie galénique ». — A. Maloine et fils, édit., 27, rue de l'Ecole de Médecine, Paris, 1922.
- GNADINGER et CORL. — « Dosage de la Pyréthrolone ». — *J. of Americ. chem. Soc.*, 51, 3054, 1929, et 52, 680, 1930.
- GUIART. — « L'emploi du thymol comme anthelmintique ». — *Presse Médicale*, 19 sept. 1906.
- J. GUIART et L. GRIMBERT. — « Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique ». — Lamarre, édit., 4, rue Antoine Dubois, Paris, 1922.
- GOMEZ DA COSTA. — « Sur l'action anthelmintique de la gomme gutte ». — *C. R. Soc. Biol.* 1930, 103, p. 345, 347.
- GUILLINY. — « Le parasitisme intestinal dans la province de Vahomandry (Madagascar). — *Marseille médical*, 25 janvier 1931.
- GUIMARAES. — « Action de l'essence de chenopodium sur les vers de terre. — *C. R. Soc. Biol.* 1927, 96, p. 1249-1250.
- GUM. — « L'action du Leonitis, Leonurus. — *Arch. Ent. Pharm. et Ther.* 1929, 35, n° 2, p. 266-268.

H

- M. G. HALL. — « La nourriture des vers intestinaux ». — *Amer. Med. Assoc.* 1917, LXVIII, p. 772, d'après *The pharm. journ.* 1917, XCVIII, p. 295. *Journ. Société Chimie*, 1^{er} sept. 1917, p. 156.

- HALL et SCHILLINGER. — « Les propriétés anthelminthiques du Tétrachlorure de Carbone ». — *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, tome XXXI, p. 316, 1924.
- HAMPTON. — « Use of carbon tetrachlorid for removal of hookworms in human beings ». — *Americ. Journ. of trop. Med.* t. 11, 5, sept. 1922.
- F. HENRY. — « Thymol, ses usages médicaux ». — *Medical News* rapporté par *Bulletin Général de Thérapeutique*, 1890, Octave Doin, édit., 8, place de l'Odéon, Paris, p. 50.
- HÉRAÏL. — « Pharmacographie ». — « Traité de matière médicale », Paris, Librairie Baillière et fils, rue Hauteufenille, 1912, p. 425.
- K. HESS et A. EICHEL. — « Les alcaloïdes du grenadier ». — *Ber. Chem. ges. L. I.* p. 741, 1918, d'après *J. Chem. soc. abstr.* Sept. 1918, p. 404, analysé par M. A. A. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} déc. 1918, p. 345.
- K. HESS et A. EICHEL. — « Détermination de la constitution de l'isométhylpelletièreine ». — *Ber. Chem. Ges. L.* p. 1386, 1917, d'après *J. Chem. Soc. abstr.* janv. 1918, p. 34. *Journal Pharmacie et Chimie*, 1^{er} sept. 1918.
- K. HESS. — « Sur les Alcaloïdes du grenadier ». — *Ber. Chem. Ges.* — *L.* p. 368, 1917, d'après *J. Chem. Soc. abstr.*, juin 1917, p. 349.
- HOWARD. — « Notes sur les propriétés et l'identification de l'arecoline et son emploi comme vermifuge, avec quelques comparaisons avec la pelletièreine. — *Journal Soc. Chimie*, 1^{er} juillet 1933.
- HÉTET. — « Un nouveau Tæniafuge ». — *Journal de Chimie Médicale*, tome V, 4 série, Labé, place de l'Ecole de Médecine, n° 4, Paris, 1859, p. 721.

I

- IMBERT et ALCAY. — Observation sur un cas d'Ankylostomiase (in Thèse Benyamine : L'Ankylostomiase en Afrique du Nord. — Doctorat Médecine, Alger, 1934, p. 42-43-44.

J

- JACQUEMET. — Utilisation du Tétrachlorure de carbone en Dermatologie. — *Bulletin Soc. Thérap.*, 10 mars 1920.
- JOANIN. — « Les Cestodes ». — *Les remèdes Galéniques*, octobre 1925, fascicule VII, p. 901, 4, rue Aubriot, Paris IV^e.
- JOUSSET de BELLESME. — « Sur un alcaloïde du *Pyrethrum carneum* ». — *Journal des connaissances médicales*. — In *Journal Société Chimie*, 4^e série, tome 24, année 1876, p. 139, Manon, éditeur, Paris.
- JOYEUX et BAER. — Quelques faits relatifs à la Pathogénie et à la Thérapeutique des helminthiases ». — *Marseille Médical*, n^o 30, 25 octobre 1931.
- JOYEUX. — « Nouveaux médicaments anthelmintiques ». — *Bulletin Médical*, août 1928, page 932.
- JUILLET. — « Emploi du peigne japonais pour la récolte des capitules de chrysanthème insecticide ». — *Bulletin Sciences Pharmacologiques*, tome XXXVIII, 1931, p. 65 et suiv.

K

- KNAFFL-LENZ et HOFFMANN. — « Sur le dosage de l'Ascaridol dans l'huile de chenopodium ». — *Archiv. der. Pharm.* 1929, 267, n^o 2, p. 117.
- F. KRAFFT. — « Sur la filmarone, principe anthelmintique de l'extrait de fougère mâle ». — *Archiv. der. Pharm.* tome CCXLII, p. 489, 1904.

L

- LABBÉ Marcel. — « Les Entérites parasitaires provoquées par les tricocéphales ». — *Cahiers de gastro-entérologie*, février 1932.
- LAFARGUE. — « Considérations pratiques sur les bons effets qu'on retire de l'administration de l'écorce fraîche de la racine du grenadier indigène dans son traitement ». — Note parue dans le *Bulletin Thérapeutique* 1844, rapportée par le *Répertoire du Progrès Médical*, rue Bellechasse et rue de l'Ecole de Médecine, Paris, 1844, p. 123.

- S. LAMBERT. — Ankylostomiase et Tétrachlorure de carbone. — *Journal Amer. Med. Ann.*, 1933, C. p. 247.
- LAMBLING. — « Précis de Chimie Biologique ». — Masson, éditeur, 1921.
- LAROUSSI CHAHED. — L'Ankylostomiase en Tunisie ». — Thèse de Paris, 1932.
- LEBEAU et COURTOIS. — « Traité de Pharmacie Chimique », tome 1, page 564, Masson et C^{ie}, éditeurs, 1929.
- LECLERC. — « La Matricaire Discoïde » (Communication sur). — *Société de Thérapeutique*, 9 mars 1927.
- LEHMANN. — « Sur l'essai de la poudre insecticide ». — *Münch. Med. Wochensch.*, 1915, 10-344, d'après *Chem. and. Druff*, 22 mai 1915, p. 78. — In *Journal Société Chimie*, p. 260, tome 12, 1915.
- LELLOUCHE. — « *Le Tænia en Afrique du Nord* ». — Thèse Doctorat Pharmacie, Alger.
- LEREBOULET. — « Traitement des vers intestinaux dans l'enfance ». — *Progrès Médical* 1924, 15 octobre.
- Jeanne LÉVY. — « Dosage biologique des extraits de pyrèthre par détermination de leur toxicité chez le poisson ». — *Société de Thérapeutique*, séance du 11 janvier 1933.
- Jeanne LÉVY. — « Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses ». — Masson, édit. 1930.
- M. LOEPER et Ch. MICHEL. — « Formulaire pratique de thérapeutique et de pharmacologie ». — G. Douin et C^{ie}, édit., 8, place de l'Odéon, Paris, VI^e, édit. 1930 et 1932.
- LOPEZ-LOMBA. — « Les poissons réactifs biologiques très sensibles des alcaloïdes ». — *Thèse Doctorat Médecine*, Paris, Jouve, édit. 1922.

M

- MARCATHUR. — « Les propriétés anthelmintiques du Tétrachlorure de Carbone ». — *Britisch, Medical Journal*, 22 août 1931.
- MARINOTUCO. — « Sopra un omologo superiore della colesterina. — *Gazz. Chim. ital.* 1889-19, p. 209-212.
- G. MARIE. — « *La lutte contre l'ankylostomiase aux Iles Sty-chelles* ». — Thèse de Médecine-Bordeaux, 1922.

- MELNOTTE et P. CORNU. — « Un cas de tœniasis fébrile ». - *Bull. soc. Med. Bas-Rhin*, 26 novembre 1932.
- MERAT et DELENS. — *Dict. Mat. Méd.*, t. IV, p. 497.
- W. MESTREZAT. — « Techniques courantes de chimie clinique ». — Masson et C^{ie}, édit. 120, boulevard Saint-Germain, Paris VI^e, 1930.
- A. S. MINOT. — « Mécanisme de l'hypoglycémie produite dans l'intoxication par le tétrachlorure de carbone et retour à la normale par la médication calcique ». — *Journ. Pharmacology*, 1931, 43, 295. D'après *Chim. et Industrie* 1932, 28, 1130.
- W. MOLLOW. — « Über das Seretin, einen reinen tetrachlor-kohlenstoff, als Wurmbabtreibungsmittel ». — *Archiv. für Schiff. und Tropenhygiene*, 1928, Band 32, p. 329, 330. — *Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig*.
- MORVAN, VOIZARD et BAIZE. — « Le parasitisme intestinal des Malgaches ». — *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1928, n° 1.
- Ch. MOUREN. — « Notions fondamentales de chimie organique ». — Gauthier-Villars et C^{ie}, édit., 55, quai des Grands Augustins, Paris, 1921, p. 182, 186, 315.
- R. MOUTON. — « Dosages chimiques et rapides, essais pharmacodynamiques du semen-contra ». — *Thèse Doctoral Université (Pharmacie)*, Paris 1930.

N

- J. S. NEELY et E. B. DAVY. — « Les propriétés anthelmintiques du Cucurbita, Pepo ». — *Journ. Amer. Pharm. Assoc.* 1931, 20.555.
- NEUMAN. — « Journal de la Société Impériale et Centrale d'Horticulture de la Seine, tome III, page 756, 1857. In Emile Perrot : *Où en est la question des pyrèthres ?* 1932.
- NICOT. — « Revue de Pharmacologie, Potion tœnifuge ».. — *Bulletin général de Thérapeutique*, tome CXV. Paris, Doin, 8, place de l'Odéon, 1888, p. 84.
- NOBECOURT. — *Précis de Médecine des Enfants*, 1926.
- Nomenclature générale*. — G. du matériel du Service de Santé de l'Armée, Ministère de la Guerre, Imprimerie Nationale, Paris, 1929.

P

L. PABST et A. R. BLISS. — « Essai chimique et physiologique de la résine de fougère ». — *Journ. Amer. Pharmacology Assoc.* 431, 21, 1932.

PARISEL. — Sur la racine de Pyrèthre. — Thèse Ecole de Pharmacie, 1833, Paris.

H. PENAU et H. SIMONET. — « Règles générales de l'Essai biologique des médicaments ». Conférence faite à la séance du 2 décembre 1931 de la Société de Pharmacie de Paris. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8^e série, tome XV, n^o 3, 1^{er} février 1932, p. 116 et suivantes, et 16 février 1932, p. 190 et suivantes.

PERRIER. — « Cours de Zoologie ». — Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1912.

PERRIER. — Essence de Chrysanthème. — *Bull. soc. Chimie*, Paris (31), 23, 1900, p. 216-217.

PERROT. — « Où en est la question des Pyrèthrine ». — *Office national des matières premières pour la Pharmacie*, 12, avenue du Maine, Paris.

PHELPS et HU. — L'intoxication par le Tétrachlorure de carbone. — *Bulletin des Sciences Pharmaco*, oct. 1925, tome XXXII, p. 198.

PEYRE. — « Contribution à la Thérapeutique et la Prophylaxie de l'ankylostomiase ». *Bull. soc. Exot.* n^o 2, 14 février 1923, p. 99.

PIZON. — « Anatomie et Physiologie végétales ».

PLANCHON. — « Matière Médicale ».

PLANCHON. — « Distribution géographique des médicaments simples ». — Région sino-japonaise, *Journ. Société Chimie*, 6, p. 434, année 1898, p. 491.

PRAT. — « Les accidents respiratoires dus à l'ascaridiose ». — Thèse pour le Doctorat en Médecine, Toulouse 1929, Imprimerie Cleder, rue de la Pomme.

R

Rapport général de l'Exposition Française. — Des arts et sciences appliqués à la médecine, la chirurgie, la pharmacie et l'hygiène sanitaire, Paris, avril 1925. — *Comité Français des Expositions*, 42, rue du Louvre, Paris, juin 1926.

RASPAIL. — « *Nouveau système de physiologie végétale et de Botanique* », Paris, J. B. Baillière, rue de l'Ecole de Médecine, 1837.

RAVINA. — « L'année thérapeutique, médicaments et procédés nouveaux », Masson et C^{ie}, édit., 120, boulevard Saint-Germain, Paris 1931.

RAYBAUD. — Un anti-helminthique : « Le latex de figuier nain de Colombie ». — *Marseille Méd.* 1924, p. 1319.

S. REBELLO, S. F. GOMES DA COSTA et TOSCANO RICO. — Les bases expérimentales de la thérapeutique antihelminthique. — 11^e *Congrès international de Pathologie comparée*, Paris, 14-17 octobre 1931.

W. F. REINDOLLAR et J. C. MUNCH. — « Comparaison entre les essais chimiques et biologiques de l'essence de chénopode ». — *Journ. Améric. Pharm. Assoc.*, 1931, 20, 443.

RENOU (Sieur Jean de). — *Œuvres Pharmaceutiques*. — Lyon, 1624, p. 603.

RIFF. — « Contre les ascarides, l'huile essentielle de *Chenopodium anthelminticum* ». — *Presse Médicale*, 6 juillet 1921.

RIGAL. — « Action des Pyréthrinés sur divers organes isolés ». — *Comptes rendus Société de Biologie*, CXI, n° 35, du 25 novembre 1932.

RIPERT. — « Sur les méthodes d'examen chimique du pyrèthre ». — *Ann. Falsifications et Fraudes*, juillet 1931.

ROCHET d'HÉRICOURT. — « Voyage sur la côte orientale de la Mer Rouge, dans le pays d'Adel et le royaume de choa », p. 308-309, cité par J. L. Tarneau (in loc. cit.).

ROTHER. — « *Persian Insect Powder* », — *Pharm. Journ.* 1876, 317, p. 72-73 et 172.

S

SAVÈNE. — Thèse Doctorat, Toulouse 1925.

SEGARD et LAEMMER. — « Les formules usuelles ». — Paris, 1927, Librairie Doin, 8, place de l'Odéon, p. 538.

SCHWARTZ, AZAM, YOVANITCH. — « Le Benzo-Méta-Crésol ». — *Presse Médicale*, 9 avril 1930.

SELTHER. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1922, n° 27, Solingen.

SEVIAN. — « L'ascaridol Bayer dans le traitement des helminthiases. — *Revue des Progrès Thérapeutiques*, n°s 9-10, 1932.

J. SIGWALD. — « Le traitement des accidents hypoglycémiques ». — *Journal Médical Français*, juillet 1932. — Article analysé dans *Le Monde Médical* du 15 novembre 1932, p. 984.

SOLLMANN. — « Experimental Pharmacology ». — *Saunders Company*, 1928.

STEVENEL. — « Le parasitisme intestinal des indigènes coloniaux en France. — Essais de traitement de déparasitation ». — *11^e Congrès international de Pathologie comparée*, Paris 1931.

T

Ch. TANRET. — « La Pelletièreine et la IX^e édition de la Pharmacopée des Etats-Unis ». — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 20 mai 1878, 26 août 1878, 21 mars 1879, 22 mars 1880.

J. L. TARNEAU. — « Du Tænia en Algérie et de son endémicité dans la ville de Bône ». — *Gazette Médicale de l'Algérie*, 29 février 1860, p. 23.

« *Thymol From Horsemint* ». — Extraction du thymol du « *Monarda punctata* ». — *The Pharm. Journ.*, 10 juin 1916, p. 612.

TIFFENEAU. — C. R. de la II^e Conférence internationale pour la standardisation biologique des médicaments (Genève). — *Bulletin des sciences pharmacologiques*, XXXIII, 1926, p. 621.

TIFFENEAU. — C. R. de la III^e Conférence internationale pour la standardisation des médicaments (Francfort). — *Paris Médical*, 16 juin 1929.

TIFFENEAU. — Thérapeutique.

TRAPP. — « Vorläufige Mitherhung. *Pharm. Teitsch. für, Russland* 1876, 15 p. 326.

TROOST et PECHARD. — « Traité de Chimie », Paris, Masson et C^{ie}, édit., 120, boulevard Saint-Germain, 1925.

TROUSSEAU et PIDOUX. — « Traité de Thérapeutique et de Matière Médicale ». — Tome 2, Assalin, place de l'Ecole de Médecine, 1869, Paris.

TURCAN. — « Les symptômes méningés de l'ascaridiose ». — *Presse Médicale*, n° 78, 30 sept. 1922.

U

URBAIN et GUILLOT. — *Revue de Pathologie complète et hygiène générale*, mai 1931, p. 416.

U. S. Department of Agricultural Technical Bullet, n° 198, juillet 1930. — Relative insecticidal value of commercial grades of Pyrethrum ».

V

VOURCH. — « A la recherche d'un remède contre les Oxyures ». — *Gazete Médicale de France*, 15 août 1929.

W

E. WEDEKING. — « Préparation de l'acide santanonique par oxydation de l'hydroxysantonine ». — *Ber. XL VIII*, 1915, p. 891-895, d'après *Journ. Chem. soc. abstr.*, août 1915, p. 707.

E. WEDEKING. — « Conséquences physiologiques de l'introduction de l'azote dans la molécule de la santonine ». — *Zeits für physiol., Chem.* t. XLIII, p. 240, 1904.

WEINBERGEN et PARVU. — « Sur le traitement de l'helminthiase ». — *La Clinique*, mai 1927, n° 86.

R. WEITZ. — « Formulaire des Médicaments nouveaux pour 1933 », J. B. Baillière et fils, édit., 19, rue Hautefeuille, Paris.

WIKI. — « Pyrèthre et Pyrèthrine ». — *Revue Médicale de la Suisse romande* 1930, n° 13.

WILLEMOT. — « De la destruction des insectes nuisibles ou Résumé historique des propriétés du Pyrèthre du Caucase. — Paris 1859. In : Emile Perrot : *Où en est la question des Pyrèthrines*, 1932.

W. H. WRIGHT et J. BOZICEVICH. — « Journal of Agricultural Research » 1931, 43, p. 1053.

Z

ZUNG. — « Eléments de Pharmacodynamie spéciale. Etude de l'action de divers médicaments » Masson, Paris, 1930.

JOHANNES ZSCHUCKE. — « Thérapeutische Versuche mit Ascaridol ». — *Sonderabdruck aus « Archiv. für schiffs-und Tropenhygiene »*, 1930, B. d. 34, p. 472-480.



VU :

Le Président de Thèse,

Docteur SENEVET.

VU :

Pour le Doyen, l'Assesseur,

Docteur PINOY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 4 avril 1935.

Pour le Recteur et par ordre :

Le Doyen de la Faculté des Lettres,

Louis GERNET.

